FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS-LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS

PARIS VII
Annee 1972

N° 71

THÈSE
pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

par

Melle BOYET, Françoise

Née le 11 Février 1942, à RENNES (35)

Présentée et soutenue publiquement le: 12 Juin 1972

MÉTABOLISME DE L'INSULINE DANS LES DYSTHYROÏDIES

Étude de la vitesse de disparition de l'insuline froide dans l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie.

Président: Monsieur CANIVET, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550025_0004

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS-LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS

PARIS VII
Annee 1972 N°

THÈSE
pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

par

Melle BOYET, Françoise

Née le 11 Février 1942, à RENNES (35)

Présentée et soutenue publiquement le: 12 Juin 1972

MÉTABOLISME DE L'INSULINE DANS LES DYSTHYROÏDIES

Étude de la vitesse de disparition de l'insuline froide dans l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie.

Président: Monsieur CANIVET, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents,

à mes grands parents,

à ma famille,

à mes amis.

A nos Maîtres d'Externat et d'Internat

Docteur SARRADIN
Docteur ANTONELLI
Professeur H.P. KLOTZ
Professeur BOUR
Professeur BOUSSER
Professeur LAPLANE
Professeur DUPERRAT
Professeur MORIN

Docteur GALMICHE
Docteur BRETON
Professeur CANIVET
Professeur FRITEL
Professeur DEROT
Professeur LOEPER
Professeur Gilbert DREYFUS

A Monsieur le Professeur Jean CANIVET
Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service à l'Hôpital Saint Louis

---

qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse.

En témoignage de notre gratitude
et de notre profond respect.

Au Docteur G. CATHELINEAU
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

---

qui a inspiré ce travail.

Il a bien voulu s'intéresser à nos études et nous a toujours secondé de ses précieux conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

Au Docteur Georges TCHOBROUTSKY
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

Au Docteur Roger ASSAN
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

Qu'ils trouvent ici l'expression
de notre sincère admiration et de
notre profonde gratitude

I - THYROIDE ET GLYCO REGULATION

Il existe des anomalies du métabolisme des glucides dans les dysfonctionnements thyroïdiens. La première description de l'association d'un "goître exophtalmique avec glycosurie chez le même malade" par DUMONTPALLIER est rapporté dans les comptes rendus des séances et mémoires de la Société de Biologie en 1867 (30).

1 . LES STATISTIQUES

La fréquence de troubles de la glycorégulation au cours des dysthyroïdies a été trop souvent citée pour qu'on puisse l'attribuer seulement à l'effet du hasard. Ce fait a surtout été étudié au cours de :

a . L'Hyperthyroïdie

LAHAM (57) recueille les statistiques d'un certain nombre d'auteurs : l'existence d'un diabète au cours de la maladie de BASEDOW est estimée à :

1,10 %	par DARNAUD	
1 %	par JOSLIN	
3,30 %	par WILDER	dont 5,6 % adénomes toxiques et 1,7 % maladie de BASEDOW
1,58 %	par WELTI	
3,30 %	par KREINES (56)	

Pour ce dernier (56), l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale est de type diabètique dans 57 % des cas d'hyperthyroïdie (l'étude porte sur 51 patients âgés en moyenne de 43 ans, dont 30 maladies de BASEDOW et 22 adénomes toxiques avant traitement, et dans 30 % des cas après traitement du dysfonctionnement thyroïdien.

Pour PIRART (82), l'hyperthyroïdie ne précède le diabète que dans une minorité des cas. D'autre part, les diabètiques hyperthyroïdiens ont souvent une hérédité diabètique :

JOSLIN (1956) - PERLMAN (1961) : 36 % de diabètiques dans la proche parenté des hyperthyroïdiens.

KREINES : 33 %

Cette proportion est supérieure à celle retrouvée dans la population générale qui est de 18,6 % pour WILKERSON.

...

On a décrit l'association de diabète sucré et d'hyperthyroïdie chez des jumeaux homozygotes (BIRKLE) (11).

L'existence d'anticorps antithyroïdiens a été décelée chez de nombreux dysthyroïdiens de souche diabètique.

Il existe une fréquence élevée de gros enfants chez des femmes devenant par la suite hyperthyroïdiennes. D'où la probabilité d'une association génétique proposée par ALTHAUSEN (3), entre les 2 affections.

Pour PIRART (82), le diabète fluctue parallèlement à l'état thyroïdien. Il est en général grave et instable. La guérison de l'hyperthyroïdie l'améliore, mais il persiste et il n'y a pas de modification des besoins d'insuline.

Pour KREINES (56), l'hyperglycémie provoquée par voie orale de type diabètique persiste chez 30 % des sujets après correction de l'hyperthyroïdie.

La fréquence de l'association diabète-hyperthyroïdie augmente avec l'âge (LAHAM) (57).

11,7 %	25 ans
29,5 %	25 - 40 ans
58,8 %	40 ans

KREINES (56) : on retrouverait plus souvent l'existence d'un diabète chez les patients atteints d'adénome toxique, que chez ceux porteurs d'une maladie de BASEDOW. Il n'y a cependant pas de rapport avec le degré de thyrotoxicité.

b . L'association du diabète à une hypothyroïdie a été moins étudiée.

Pour JOSLIN, BARON et PIRART, cette coexistence est plus rare, se retrouverait plutôt dans le sexe féminin chez des obèses de plus de 50 ans (65 % des cas).

2 . FAITS EXPERIMENTAUX

sont surtout illustrés par les travaux de HOUSSAY (46), sur le chien.

. L'administration intense et prolongée d'extraits thyroïdiens ou des injections de thyroxine n'entraînent pas de diabète chez le chien normal. On peut simplement noter une élévation transitoire de la glycémie, en particulier post-prandiale et une glycosurie intermittente.

...

L'examen anatomo-pathologique standard des pancréas de douze animaux, ainsi traités, a montré :

5 pancréas normaux
5 cas de dégranulation de quelques cellules /β
2 cas de vacuolisation légère des cellules /β

. Par contre, chez des chiens :

ou pancréas réduit
ou préparés par alloxane
ou par de faibles quantités d'extraits anté-hypophysaires.

On note l'apparition d'états diabètiques transitoires avec diurèse très importante et rapide chute de poids. Les résultats dépendent de la dose d'hormones thyroïdiennes et de la durée de leur administration. Après l'arrêt du traitement, le retour à une glycémie normale et stable se fait rapidement. L'examen anatomique du pancréas montre une dégranulation des cellules /β , des îlots de Langerhans, ainsi qu'une augmentation de taille de ces cellules. Ces anomalies disparaissent à l'arrêt des extraits thyroïdiens.

Il s'agit dans ce cas du diabète dit thyroïdien.

Pour obtenir un diabète permanent et persistant après arrêt du traitement, il faut poursuivre pendant une période prolongée l'administration des hormones thyroïdiennes au chien ainsi préparé. On obtient alors un diabète dit Méta thyroïdien, insulino-indépendant.

La courbe d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse y est de type diabètique. On note une tendance à la cétose, une lactacidémie à la limite supérieure de la normale, une aggravation progressive des symptômes, une diurèse importante, une perte de poids rapide. L'hépatectomie entraîne une chute de la glycémie identique à celle observée dans les autres diabètes expérimentaux. L'autopsie de ces animaux montre d'une part, un gros foie de stéatose avec diminution des réserves glycogéniques. D'autre part, à l'examen du pancréas on note des altérations irréversibles des cellules /β des îlots de Langerhans restants, dégranulation, ballonnisation, pycnose, disparition des cellules /β , atrophie des îlots et remplacement par des fibres conjonctives. Il faut que la réduction de la masse pancréatique soit très importante pour sensibiliser les îlots à l'action diabètogène des extraits thyroïdiens : l'ablation des 4/5 de la glande est nécessaire. Les extraits thyroïdiens doivent être donnés à forte dose et pendant une période prolongée.

...

. Chez le chien diabètique
soit par réduction pancréatique, soit porteur d'un diabète méta-hypophysaire ou méta-thyroïdien. L'administration d'extraits thyroïdiens aggrave le diabète.

. La thyroïdectomie

- Chez l'animal normal,
n'entraîne pas de troubles importants du métabolisme des hydrates de carbone. Il n'existe qu'une discrète tendance à l'hypoglycémie à jeûn. Par ailleurs, les réactions à l'hypoglycémie induite par l'insuline exogène, sont moins rapides par diminution des réactions adrénergiques qui sont réduites en l'absence de thyroïde.

- Chez l'animal diabètique,

  . chez le rat pancréatectomisé, la thyroïdectomie peut prévenir l'apparition du diabète

  . chez le chien, la thyroïdectomie ne modifie pas la sévérité du diabète, son évolution est grave

  . le chien de HOUSSAY pancréatoprivé et hypophysectomisé conserve une glycémie presque normale, tant qu'il est maintenu dans des conditions métaboliques équilibrées par un apport hydrocarboné contrôlé.

3 . RELATIONS entre les HORMONES THYROIDIENNES et le METABOLISME des GLUCIDES

Les hormones thyroïdiennes exercent des effets métaboliques directs et indirects sur les glucides. Leurs principales actions sont : (86)

a . L'accélération de l'absorption intestinale des sucres

b . L'action sur la glycogénolyse hépatique et musculaire (rôle intermédiaire des catécholamines)

c . L'augmentation de l'utilisation périphérique du glucose

d . Les actions induites par l'intermédiaire du métabolisme des protides et des lipides.

...

a . Accélération de l'absorption intestinale des sucres

On observe une hyperglycémie provoquée par voie orale caractérisée par une ascension rapide et anormalement élevée de la glycémie et un retour rapide à la valeur initiale.

Pour ALTHAUSEN (2), l'accélération de l'absorption du galactose serait plus nette encore que celle du glucose et cet auteur a proposé l'établissement d'une courbe de galactosémie provoquée comme élément d'appréciation de la fonction thyroïdienne. Inversement, l'hyperglycémie provoquée par voie orale est aplatie dans l'hypothyroïdie. Enfin, l'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse est normale dans l'hyperthyroïdie. Les mécanismes invoqués à l'origine de cette accélération de l'absorption intestinale des sucres sous l'influence des hormones thyroïdiennes sont au nombre de trois.

. Il existerait une stimulation de la phosphorylation par action directe de la thyroxine au niveau de la muqueuse intestinale (ARON) (6).

. Le deuxième mécanisme augmentant l'absorption intestinale des sucres est l'accélération du débit sanguin, que l'on peut mesurer par l'épreuve bras-langue au dycholium.

. Enfin, il existe une augmentation du péristaltisme intestinal et de la vitesse de vidange de l'estomac. Ce dernier élément a été étudié par HOLDSWORTH (43), chez 12 hyperthyroïdiens et 9 hypothyroïdiens, au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale avec 50 gr de glucose marqué au chrome 51. Chez les hyperthyroïdiens, le temps de demi-vidange gastrique était de 49 minutes et il augmentait significativement après traitement à 63 minutes. Les pics de glycémie étaient précoces (à 45 minutes) et élevés. Chez les hypothyroïdiens, le temps de demi-vidange gastrique était de 113 minutes et passait après traitement à 68 minutes. Les maxima de glycémie étaient bas et retardés.

b . L'action sur la glycogénolyse hépatique et musculaire

Au niveau du foie

De nombreux travaux y mettent en évidence l'action des hormones thyroïdiennes : CRAMER et KRAUSE (27) ont observé une déplétion du glycogène hépatique lors de l'administration de doses élevées de ces hormones.
MAC IVER (64) et WINTER l'ont noté chez des rats sacrifiés après injections répétées de thyroxine.

...

FARRANT (34) signale des lésions hépatiques à type de dégénérescence graisseuse à prédominance centro-lobulaire chez des animaux rendus thyrotoxiques.

HAGEN a aussi observé l'apparition d'une nécrose dans les foies de chats et de lapins recevant des hormones thyroïdiennes.

De même DANOWSKI (28) et KREINES (56) ont noté une diminution des réserves en glycogène hépatique.

Pour JOHN, les facteurs qui influencent la déplétion en glycogène peuvent être dus, soit à des actions toxiques qui touchent directement le parenchyme hépatique, soit au turn-over métabolique élevé qui entraîne une augmentation de la consommation des hydrates de carbone et une diminution des réserves en glycogène.

Pour HOCH (42), la synthèse hépatique du glycogène est diminuée au cours de la thyrotoxicose, et ceci peut être relié à la faible concentration du foie en ATP, après traitement par les hormones thyroïdiennes.

Certains effets des hormones thyroïdiennes dépendent de la dose employée et on a donc démontré ainsi une action biphasique de ces hormones. Chez le rat, de petites doses de thyroxine augmentent les synthèses du glycogène in vivo et in vitro et de fortes doses de thyroxine diminuent cette synthèse et augmentent la glycogénolyse. Dans l'hyperthyroïdie expérimentale, le taux de glycogène hépatique est inférieur à 1 % du poids de tissu.

DRESEL et GOLDNER ont utilisé le pouvoir glycogénolytique de la thyroxine comme base du dosage biologique de l'activité thyroxinique du sérum. Une autre méthode d'étude de la réserve glycogénique du foie est basée sur l'action du glucagon. Le glucagon active l'adényl (7) cyclase qui permet de transformer l'ATP en AMP cyclique. Celle-ci est ensuite normalement inactivée par une phosphodiestérase qui décyclise le nucléotide. L'AMP cyclique est le médiateur qui, au niveau de l'hépatocyte, va activer la phosphorylase inactive en phosphorylase active, clivant les liaisons osidiques 1 - 4 du glucogène pour libérer le glucose 1 phosphate.

Cette action du glucagon a été utilisée par LAMBERG (59) et LEVY (62) chez les hyperthyroïdiens, on atteint une réponse glycémique plus faible que chez les sujets normaux et, de plus, l'action du glucagon n'est pas reproductible au bout de 120 minutes, car la première injection a épuisé des faibles réserves glycogéniques du foie. Dans l'hypothyroïdie, les réserves de glycogène hépatique semblent normales et la glycogénolyse entraînée par le glucagon est prolongée.

...

L'action glycogénolytique des hormones thyroïdiennes s'effectue essentiellement par l'intermédiaire des catécholamines et en particulier de l'adrénaline. La glycogénolyse hépatique est sous la dépendance des alpha-récepteurs. Il semble que les hormones thyroïdiennes renforcent l'effet des catécholamines en augmentant la synthèse ou tout au moins l'activité de l'adényl cyclase, enzyme qui intervient dans le métabolisme des catécholamines. (100).

Au niveau du muscle strié

L'incubation in vitro de seulement 2 μg de thyroxine avec des diaphragmes de rats normaux (incubés dans du sérum de rat homologue) augmente la synthèse du glycogène (42). On ne note pas d'augmentation de la consommation d'oxygène. Par contre, de fortes doses d'hormones thyroïdiennes diminuent le glycogène au niveau du muscle strié.

WEICKHARDT (103) et WERTHEIM (106), ainsi que HORNBROOK et COLL (45) ont analysé cette action sur le glycogène myocardique. L'administration de thyroxine ou de triiodothyronine à des rats élève le taux de phosphorylase "a" myocardique et le myocarde s'appauvrit en glycogène. Une perfusion de noradrénaline diminue le glycogène du myocarde, d'autant plus que l'animal a été préalablement traité par la thyroxine. La réserpine et les β bloquants inhibent l'augmentation du taux de la phosphorylase "a" sous thyroxine, mais n'empêche pratiquement pas la diminution du taux de glycogène. Chez l'animal thyroïdectomisé, la phosphorylase "a" diminue, tandis que le taux de glycogène s'élève. Les hormones thyroïdiennes exercent donc surtout une action indirecte en sensibilisant les récepteurs métaboliques adrénergiques aux effets des catécholamines.

c . Augmentation de l'utilisation périphérique du glucose

En 1922, SANGER (90), suggérait une augmentation de la consommation du glucose au cours de l'hyperthyroïdie. Le fait était confirmé par MIRSKY (70) et HOUSSAY (46). AMATUZIO (4) note au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse un taux de disparition du glucose normal ou augmenté. Mais ce taux est normal pour FIELD (35). Il n'y a pas de corrélation entre ce taux et le degré de l'hyperthyroïdie.

LAMBERG (59) par la même méthode constate que dans l'hyperthyroïdie il existe une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose entraînant une déplétion des réserves glycogéniques.

Pour ABT (1), l'activité thyroïdienne produit une augmentation du taux d'oxydation du glucose et de son utilisation.

CHRISTOPHE (25) a étudié les variations du coefficient d'assimilation glucidique K chez le rat. Il injecte de la L. Thyroxine par voie intrapéritonéale à fortes doses chez des rats à jeûn et note une augmentation de K qui dure au delà de la 18° heure et ne diminue qu'après 24 h.

MACHO (65) a déterminé le coefficient d'assimilation glucidique K et la clearance du glucose par voie intraveineuse chez des sujets normaux, hyper et hypothyroïdiens.

	NORMAL	HYPER-THYROIDIENS	HYPO-THYROIDIENS
K	1.69 $\pm$ 0,27	1.59 $\pm$ 0,37	1.08 $\pm$ 0,10
Clearance du glucose I.V.	3.29 $\pm$ 0,92 ml/mn/kg de poids	3.52 $\pm$ 0,96	1.93 $\pm$ 0,96

On voit que K ainsi que la clearance du glucose sont peu différents de ceux des normaux, chez les sujets hyperthyroïdiens et diminués en cas d'hypothyroïdie. Des précisions supplémentaires ont été apportées sur les différents modes d'utilisation périphérique du glucose.

SMITH (97) a observé une activité hexokinasique élevée au niveau du muscle strié de rats traités par la thyroxine.

In vitro, une faible quantité de thyroxine augmente l'utilisation du glucose par le diaphragme de rat alors que cette élévation n'est plus observée avec le diaphragme d'animaux thyrotoxiques . (106)

BUTTERFIELD et WHICHELOW (17) avaient noté sur des chiens hyperthyroïdiens et éviscérés que l'utilisation du glucose était augmentée par rapport au sujets contrôlés. Ils avaient pensé que l'hyperthyroïdie pourrait affecter un des tissus périphériques intervenant dans le métabolisme du glucose : le muscle ou le tissu adipeux. Pour le mettre en évidence, ils ont évalué le taux moyen de la consommation du glucose au niveau des tissus profonds de l'avant-bras, où l'utilisation est essentiellement musculaire. La détermination du taux de glucose artériel et veineux, à jeûn, pendant une perfusion intraveineuse de sérum glucosé à 30 % a été faite chez des sujets normaux et hyperthyroïdiens avant et après traitement. Les glycémies de départ sont identiques dans tous les cas.

...

La courbe des glycémies artérielles des hyperthyroïdiens est plus basse que celle des normaux et remonte à la normale après traitement (le flux sanguin est accéléré chez les hyperthyroïdiens et le temps de transit du glucose est raccourci). Mais la captation cellulaire du glucose par les muscles est en pourcentage un peu plus faible que celle des normaux. Donc, l'augmentation de l'utilisation cellulaire du glucose s'effectue probablement ailleurs que dans les muscles périphériques et en particulier au niveau du tissu adipeux.

Ceci a été étudié par HAGEN (39) sur le tissu adipeux de rats hyperthyroïdiens. Sous l'action des hormones thyroïdiennes, le tissu adipeux libère un plus grand nombre d'acides gras libres (action directe de l'hormone thyroïdienne et action indirecte de l'adrénaline). Mais il existe une augmentation de l'utilisation du glucose et de la synthèse des graisses. Les hormones thyroïdiennes augmentent la capacité du tissu adipeux à répondre à l'action de l'insuline, dont l'effet est doublé.

d . Actions indirectes des hormones thyroïdiennes par l'intermédiaire de leurs effets sur le métabolisme des protides et des lipides.

. Par l'intermédiaire de leurs effets sur le métabolisme des lipides, les hormones thyroïdiennes exercent deux actions opposées :

une action lipolytique
une action anti-lipolytique

L'action lipolytique

est prédominante in vivo. De nombreux auteurs l'ont étudiée : MARKS (67), RICH (86), WOEBER (110) et COLL, ainsi que HALES et HYAMES (40) qui montrent que le taux des acides gras libres (AGL) à jeûn est élevé chez les hyperthyroïdiens. Les sujets sont résistants à l'action hypoglycémiante de l'insuline endogène dont la concentration est cependant normale dans le plasma. Sous charge glucosée, on note une baisse rapide du taux des AGL plasmatiques.

ELRICK (32) étudie l'action de l'insuline sur le taux de glucose sanguin après perfusion I.V. de glucose pendant 60 minutes. Il note une différence entre le taux d'utilisation du glucose après injection I.V. d'insuline avant et après la perfusion de glucose chez les hyperthyroïdiens : il y a une augmentation de sensibilité à l'insuline après une heure de perfusion de glucose, mais elle est cependant inférieure à celle des sujets normaux. L'action mobilisatrice des graisses due aux hormones thyroïdiennes peut également favoriser, associée à un catabolisme protidique augmenté, l'apparition d'une cétose chez un diabètique hyperthyroïdien.

...

WOLVER (110) a montré que les anomalies du métabolisme des lipides sont dues au "tonus sympathique". Il a étudié l'activité d'une substance bloquant l'action du système sympathique : β bloquant (guanéthidine) sur les AGL plasmatiques, et la réponse insulinique à une charge glucosée per os : sous guanéthidine, la lipolyse est diminuée et la réponse insulinique est meilleure. De même, pour CARLSON (21), l'administration intraveineuse d'acide nicotinique à des hyperthyroïdiens diminue le taux des AGL plasmatiques. Donc l'action lipolytique des hormones thyroïdiennes ne semble pas directe. Elle est en rapport avec l'action métabolique de catécholamines sur les récepteurs.

L'action anti-lipolytique

des hormones thyroïdiennes a été étudiée in vitro par HAGEN (39) (1960) sur la graisse épididymaire de rat. Le tissu adipeux du rat hyperthyroïdien libère plus d'AGL (sous l'action des catécholamines) mais sa capacité de réponse à l'insuline est doublée : sous l'action de l'insuline in vitro : la synthèse des graisses est augmentée , la libération des AGL est six fois plus petite, l'utilisation du glucose est augmentée. Mais in vivo, c'est l'action lipolytique des hormones thyroïdiennes qui l'emporte.

. Actions indirectes des hormones thyroïdiennes par l'intermédiaire de leurs effets sur le métabolisme des protides.

Les effets d'un excès d'administration d'hormones thyroïdiennes, expérimentalement ou clinique, sur le métabolisme des protides, dépendent de l'âge du sujet et de la dose administrée. Chez un sujet jeune, l'action est anabolisante si les doses sont modérées et les apports exagérés en protéines suffisants. Chez l'adulte, et si la thyrotoxicose est sévère, le catabolisme protidique est important et favorise la néoglycogénèse.

Il est net que les catécholamines interviennent pour une grande part dans les actions métaboliques des hormones thyroïdiennes.
Il en découle :

. une glycogénolyse hépatique augmentée (récepteurs alpha) et une mobilisation du glucogène musculaire (récepteurs β).
. un effet lipolytique au niveau du tissu adipeux (récepteurs β) qui peut entraîner une diminution de la sensibilité à l'action de l'insuline endogène sur la glycémie (40).

La façon dont les catécholamines interviennent est moins claire. On admet qu'un excès d'hormones thyroïdiennes favorise par un effet de facilitation l'action des catécholamines (61) comme on l'a vu par l'intermédiaire de l'adényl cyclase, mais on a rarement observé une augmentation des catécholamines plasmatiques au cours de la thyrotoxicose (100).

. . .

II - INSULINE et THYROIDE

Les anomalies du métabolisme des glucides au cours des dysthyroïdies amènent à étudier les rapports entre hormones thyroïdiennes et insuline.

. au niveau du pancréas et de l'insulino-secrétion
. au niveau du devenir de cette insuline et son utilisation périphérique.

1 . L'INSULINO-SECRETION

a . Méthodes d'étude in vitro

Peu d'auteurs en ont décrit. On en retrouve deux principales :

. Les méthodes d'incubation de pancréas
Utilisées par MALAISSE (66)

Etude sur le pancréas de rat

Quatre jours avant le sacrifice des animaux, on pratique sur des lots différents, soit :

- une thyroïdectomie
- l'administration de hautes doses de thyroxine
- une thyroïdectomie associée à de petites doses de thyroxine.

Les pancréas sont ensuite prélevés et incubés dans un milieu nutritif. On rajoute de la thyroxine au milieu d'incubation et on étudie la secrétion d'insuline au cours d'une perfusion de glucose dans le pancréas isolé sur 90 minutes. L'insuline est dosée par la méthode radio-immunologique. LEVY (62) utilise des rats hyperthyroïdiens. Il prélève les pancréas qui sont mis en incubation et il étudie le contenu cellulaire en insuline.

. Etude histologique

HOUSSAY (46) traite des rats par les extraits thyroïdiens, puis il fait une étude microscopique des îlots des pancréas de ces animaux.

b . Méthodes d'étude in vivo

Sont essentiellement au nombre de cinq.

...

. l'hyperglycémie provoquée par voie orale
. l'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse
. le test au tolbutamide
. le test au glucagon
. le test à l'arginine

Nous les décrirons succintement. (108)

. Hyperglycémie provoquée par voie orale (CONN et FAJANS)

Pendant les trois jours précédant le test, le patient doit ingérer 300 gr d'hydrates de carbone par 24 heures. Après une nuit de jeûne (au minimum 10 heures), le patient boit 1,75 g de glucose par kilo de poids "idéal"(solution de glucose à 25 %). Un cathéter est placé dans une veine du bras et on prélève des échantillons de sang à O, 30, 60, 90, 120, 180 minutes après ingestion de glucose, sur lesquels on dose la glycémie. On prélève des échantillons d'urines avec chaque recueil de sang, pour y doser la glycosurie.

. Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse (CONNARD)

La technique consiste à injecter 50 ml d'une solution de glucose à 50 % dans une veine de l'avant-bras en 4 minutes. Deux minutes après ce début de l'injection, on déclenche un chronomètre et on prend du sang capillaire au lobe de l'oreille toutes les 10 minutes pendant 60 minutes à 90 minutes. Les résultats sont exprimés par le coefficient K qui représente la diminution de la glycémie en pourcentage par minute. On obtient une droite sur papier semi-logarithmique signifiant que cette décroissance est exponentielle.

. Test au tolbutamide

Le tolbutamide augmente la secrétion pancréatique d'insuline.

Par voie intra-veineuse (UNGER)
1 gr de tolbutamide intra-veineux puis prélèvements pour dosage de la glycémie à 0, 10, 15, 20 minutes

Par voie orale (BOSHELL)
2 gr de tolbutamide, mélangés à 4 gr de bicarbonate de soude sont pris par voie orale, puis prélèvements pour dosage de la glycémie à 0 et 30 minutes.

. Test au glucagon

Le glucagon permet de mesurer la réserve glycogénique hépatique et d'étudier les capacités des enzymes à produire une glycogénolyse et une néoglycogénèse hépatique.

On injecte 1 mg de glucagon par voie intraveineuse sur une période de 3 à 10 minutes. Des échantillons de sang sont recueillis à 0, 20, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes pour doser la glycémie.

. Test à l'arginine

Cet acide aminé stimule la secrétion d'insuline, qui précède celle de l'hormone de croissance par l'antehypophyse. Le test consiste à injecter en perfusion intra-veineuse sur 30 minutes 0,5 g d'arginine par kilo de poids corporel ou 25 g de L. Arginine dans 400 ml d'eau. On dose la glycémie et l'insulinémie sur des échantillons de sang recueillis à moins 10, 0, 30, 60, 90 et 120 minutes.

. L'évaluation de l'activité insulin-like du plasma (ILA)

Elle est faite par dosage sur la graisse épididymaire du rat. L'ILA en électrophorèse migre avec les bêta globulines et un peu avec les gamma globulines. Alors que l'insuline cristallisée migre surtout avec les alpha globulines et l'albumine. En gel-filtration on a pu évaluer son poids moléculaire aux alentours de 45 000. Son activité est stable jusqu'à 80° C. Elle est détruite par les alcalins et réduite par le glutathion et l'acide performique. L'ILA a beaucoup d'activités biologiques semblables à celles de l'insuline. In vitro, elle augmente la captation du glucose et la formation de glycogène par le diaphragme isolé de rat. Elle augmente aussi la captation du glucose et la lipogénèse dans le tissu adipeux. La demi-vie de l'ILA purifiée de rat est identique à celle de l'insuline. Bien qu'elle ait des effets in vivo, cette molécule n'a pas particulièrement d'activité biologique chez l'homme. On peut étudier la réponse ILA du sérum sous hyperglycémie provoquée par voie orale, par voie intra-veineuse ou sous perfusion de glucagon (cg. supra). On a vu plus haut qu'il était fréquent d'observer chez l'hyperthyroïdien au cours de l'hyperglycémie provoquée per os, une ascension exagérément élevée et rapide de la glycémie suivie d'un retour plus ou moins rapide à la valeur initiale. Cette anomalie a été rattachée à l'accélération de l'absorption intestinale des sucres et est proche de celle que l'on observe chez les gastrectomisés. Mais la courbe peut prendre un autre aspect : pic plus ou moins retardé, retour à la normale plus ou moins lent, et dans certains cas, les anomalies peuvent être à la limite d'une courbe de type diabètique, selon les critères définis par CONN et FAJANS. A l'opposé, chez l'hypothyroïdien primaire, la courbe d'hyperglycémie orale est le plus souvent aplatie du fait du ralentissement de l'absorption intestinale du glucagon. Les anomalies étant totalement réversibles après traitement de l'hypothyroïdie. Lors de l'épreuve de charge en glucose

...

par voie veineuse, la tolérance est généralement normale et même légèrement accrue chez l'hyperthyroïdien. La baisse glycémique provoquée par l'insuline peut être anormalement accentuée chez un sujet en état thyrotoxique. Dans l'hypothyroïdie, le coefficient d'assimilation du glucagon administré par voie intra-veineuse est diminué. La baisse glycémique induite par l'insuline n'est pas plus profonde, mais plus lente à corriger.

c . Résultats

Voir p. 22 - 23 - 24 - 25 - 26.

d . Commentaires sur l'insulino-secrétion

Dans l'hyperthyroïdie

. Action des hormones thyroïdiennes sur les cellules bêta des îlots de Langerhans

Une étude de SENDRAIL (95) reprend des travaux antérieurs :

FERRANT en 1912 pensait que les extraits thyroïdiens déterminaient chez le rat et le lapin une multiplication des îlots de Langerhans.

En 1944, BAZEX et BIMES étudient l'action de la thyroxine injectée à des cobayes. Des doses d'un milligramme déterminent une hyperplasie des formations insulaires (polynésie et macronésie) uniquement aux dépens des cellules bêta. Des doses de 2 à 3 mg de thyroxine provoquent la disparition progressive des cellules alpha (pour que cet effet se produise, la présence de l'hypophyse est nécessaire).

En 1962, SENDRAIL conclue de ses travaux que les hormones thyroïdiennes induisent une hyperplasie des cellules bêta et que cet effet compensateur finit à la longue par s'épuiser. Cette action est confirmée en 1965 par DASCALU qui constate au stade initial de l'hyperthyroïdie une augmentation de l'activité insulinique du plasma puis un épuisement secondaire de cette activité sous l'action des hormones thyroïdiennes.

ARON (6) a étudié l'activité de la thyroïde et du pancréas des larves de batraciens et des embryons de mammifères. Il constate que les signes histologiques de l'activité des cellules endocrines du pancréas coïncident avec l'avènement fonctionnel de la thyroïde et avec l'apparition de la fonction glycogénique du foie. Il conclue avec ISAAC qu'une thyroxinisation massive élève le rapport entre

REFE-RENCES	METHODES	HYPERTHYROIDIENS		
		Réponse	de la Glycémie	Secrétion d'Insuline
		ANIMAL	HOMME	HOMME
	Hyperglycémie provoquée par voie orale			
40			de type DIABETIQUE	NORMALE
57			25 % type DIABETIQUE 25 % type PRE-DIABETIQUE 50 % NORMAL	
35			de type DIABETIQUE	AUGMENTEE (pic de 160µV/ml à la 120° mn
28			NORMALE	
101			de type PRE-DIABETIQUE	AUGMENTEE
110			de type PRE-DIABETIQUE	DIMINUEE
56			57 % de type DIABETIQUE	DIMINUEE & RETARDEE
	Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse			
74		NORMAL		
71 4 57			Augmentation du taux de disparition du glucose	
79			d°	AUGMENTEE
32			d°	NORMALE
35			NORMALE	AUGMENTEE (pic de 143µV/ml à la 120° mn
5			NORMALE	AUGMENTEE
55			NORMALE	NORMALE (75µV/ml à la 120° minute)

REFE-RENCES	METHODES	HYPERTHYROIDIENS		
		Réponse de la Glycémie		Secrétion d'Insuline
		ANIMAL	HOMME	HOMME
	TOLBUTAMIDE			
57			Remontée lente de la glycémie	PLUS PROLONGEE
59			Hypoglycémie plus rapide et plus intense que chez le sujet normal	
71			Remontée plus lente de la glycémie	NORMALE
29			Hypoglycémie plus intense	ELEVEE
28			Hypoglycémie plus intense	
	GLUCAGON			
59.71			Réponse diminuée	
5			Réponse diminuée	DIMINUEE
63			Réponse diminuée	NORMALE
	ARGININE			
				DIMINUEE ET TRES PRECOCEMENT PERTURBEE

REFE-RENCES	METHODES	HYPOTHYROIDIENS		
		Réponse de la Glycémie		Secrétion d'Insuline
		ANIMAL	HOMME	HOMME
	Hyperglycémie provoquée par voie orale			
35			Diminuée Courbe plate	AUGMENTEE
101			Normale	DIMINUEE
	Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse			
74.75		Diminuée Courbe plate		
32			Diminution du taux de disparition du glucose	DIMINUEE
35				PIC RETARDE
58			Diminution du taux de disparition du glucose	PIC RETARDE
	TOLBUTAMIDE			
57			Hypoglycémie moins intense que chez le sujet normal	
	GLUCAGON			
57			Réponse augmentée	
5.63			Réponse lente puis très élevée et prolongée	AUGMENTEE

DIAGRAMME RESUMANT LES DONNEES DE LA LITTERATURE CONCERNANT

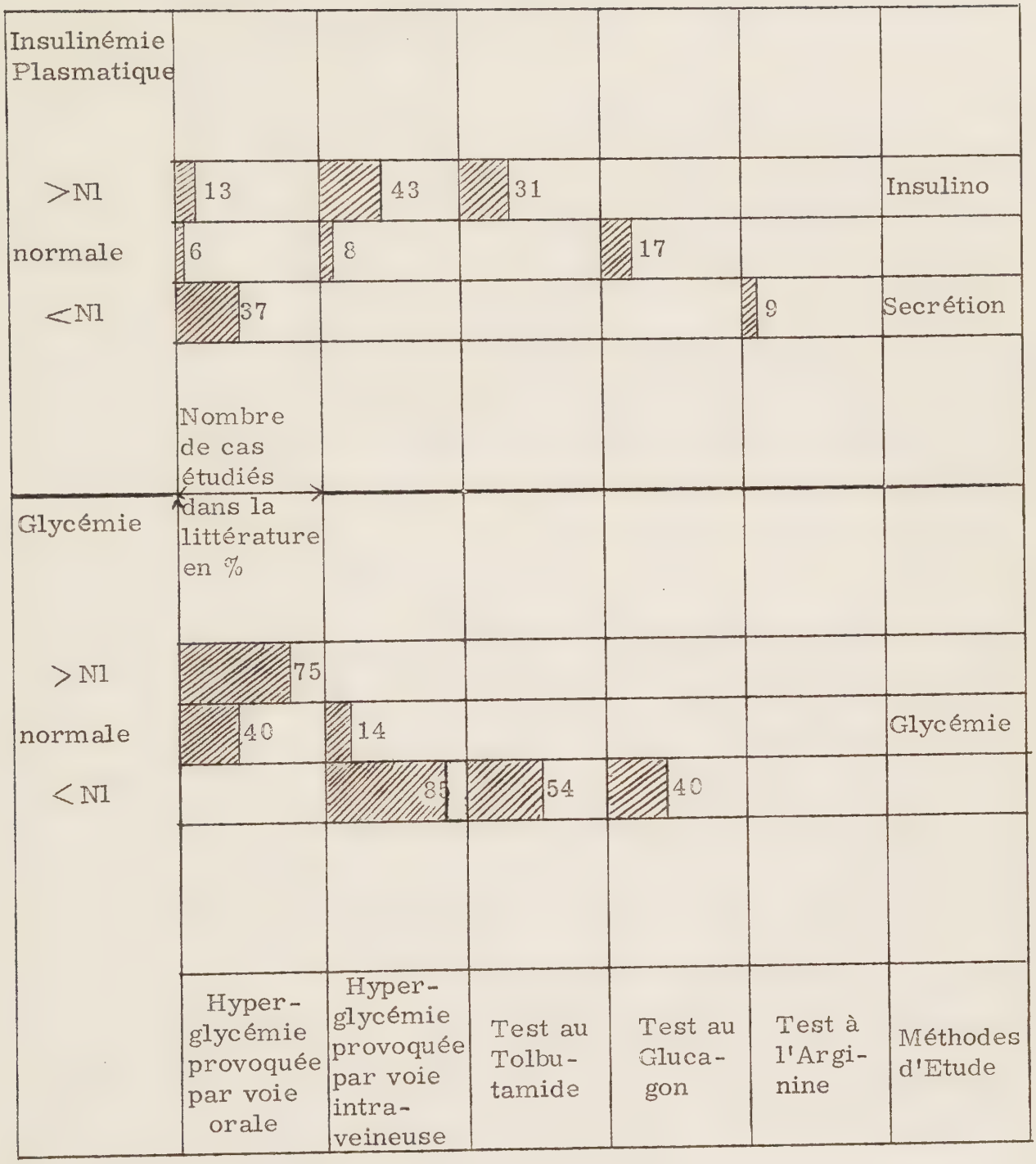
. L'INSULINO SECRETION
. LA REPONSE de la GLYCEMIE

Chez les Hyperthyroïdiens

AU COURS DES DIFFERENTES METHODES D'ETUDES CHOISIES

(On manque de données chiffrées en ce qui concerne la même étude chez les hypothyroïdiens).

Les chiffres notés en regard des zones en grisé représentent le nombre de cas de la littérature (en pourcentage).


Insulinémie Plasmatique
>Nl
normale
<Nl
13
43
31
6
8
17
37
9
Insulino
Secrétion
Nombre de cas étudiés dans la littérature en %
Glycémie
>Nl
normale
<Nl
75
40
14
85
54
40
Glycémie
Hyper-glycémie provoquée par voie orale
Hyper-glycémie provoquée par voie intra-veineuse
Test au Tolbu-tamide
Test au Gluca-gon
Test à l'Argi-nine
Méthodes d'Etude

cellules bêta et cellules alpha, faisant disparaître progressivement les cellules alpha (ce phénomène nécessitant la présence de l'hypophyse.)

Enfin, MALAISSE (66), dissocie les effets de la thyroxine in vitro et in vivo. La thyroxine ajoutée au milieu d'incubation d'un pancréas normal de rat isolé n'a pas d'action sur la secrétion d'insuline induite par le glucose. Par contre, si on administre de fortes doses de thyroxine pendant quatre jours à des rats normaux, la capacité secrétoire du pancréas et son contenu en insuline ont diminué. L'effet des hormones thyroïdiennes sur la secrétion d'insuline par les cellules bêta est comparable à l'effet "biphasique" que cette hormone a sur d'autres tissus. Cet effet est dû à l'action de l'hormone thyroïdienne sur la balance délicate qui existe entre les processus de synthèse et de dégradation. La thyroxine à hautes doses pourrait altérer la synthèse de l'insuline. Les îlots sont ainsi déplétés en insuline et leur pouvoir secrétoire réduit.

. Action des acides gras libres

Etudiée particulièrement par HALES et HYAMES (40) en 1964, ces auteurs notent qu'il existe parallèlement chez les hyperthyroïdiens :

- une augmentation des taux plasmatiques des acides gras libres à jeûn
- une diminution de la tolérance au glucose par voie orale, qui se traduit par une courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabètique
- une résistance à l'action hypoglycémiante de l'insuline endogène dont la concentration est par contre normale dans le plasma.

D'autre part, il existe une baisse rapide du taux des acides gras libres plasmatiques sous charge glucosée et parallèlement, une augmentation de sensibilité à l'insuline exogène chez des hyperthyroïdiens au bout d'une heure de perfusion de glucose. Ces auteurs en concluent que le taux élevé des acides gras libres plasmatiques chez les hyperthyroïdiens pourrait inhiber l'action de l'insuline sur les tissus périphériques.

. Action des catécholamines

Il est admis qu'un excès d'hormones thyroïdiennes favorise par un phénomène de facilitation l'action des catécholamines, et que celles-ci sont parmi les responsables de l'augmentation de la réaction hyperglycémique. (61)

On sait d'autre part que les catécholamines possèdent sur la secrétion d'insuline par le pancréas une action directe d'inhibition globale. (22)

Cette affirmation est démontrée par les expériences de PORTE (83) en 1966 qui confirme ce que disaient ELLIS et DANOWSKI (28). Chez l'homme normal, la perfusion intra-veineuse de 6 microgrammes par minute d'adrénaline entraîne une élévation de la glycémie, sans augmentation du taux d'insuline immuno-réactive (IRI). Il y aurait donc un effet inhibiteur de l'adrénaline sur la secrétion pancréatique d'insuline. Différents mécanismes peuvent être invoqués.

- soit un effet direct ou induit de l'adrénaline sur la microcirculation pancréatique
- soit la production par l'adrénaline d'une substance métaboliquement active qui, à son tour, diminue la secrétion pancréatique d'insuline.

Les mêmes investigations effectuées sous administration de substances alpha et bêta bloquantes ont permis à PORTE (84 - 85) de dissocier leurs effets opposés.

- un effet inhibiteur de la secrétion d'insuline qui s'effectue par l'intermédiaire des alpha récepteurs adrénergiques et que lève la phentolamine
- un effet stimulant qui passe par l'intermédiaire des β récepteurs et que l'on peut obtenir par l'action de l'isoprotérénol. Il existe donc une augmentation du taux périphérique de l'insuline sous l'action de l'isuprel.

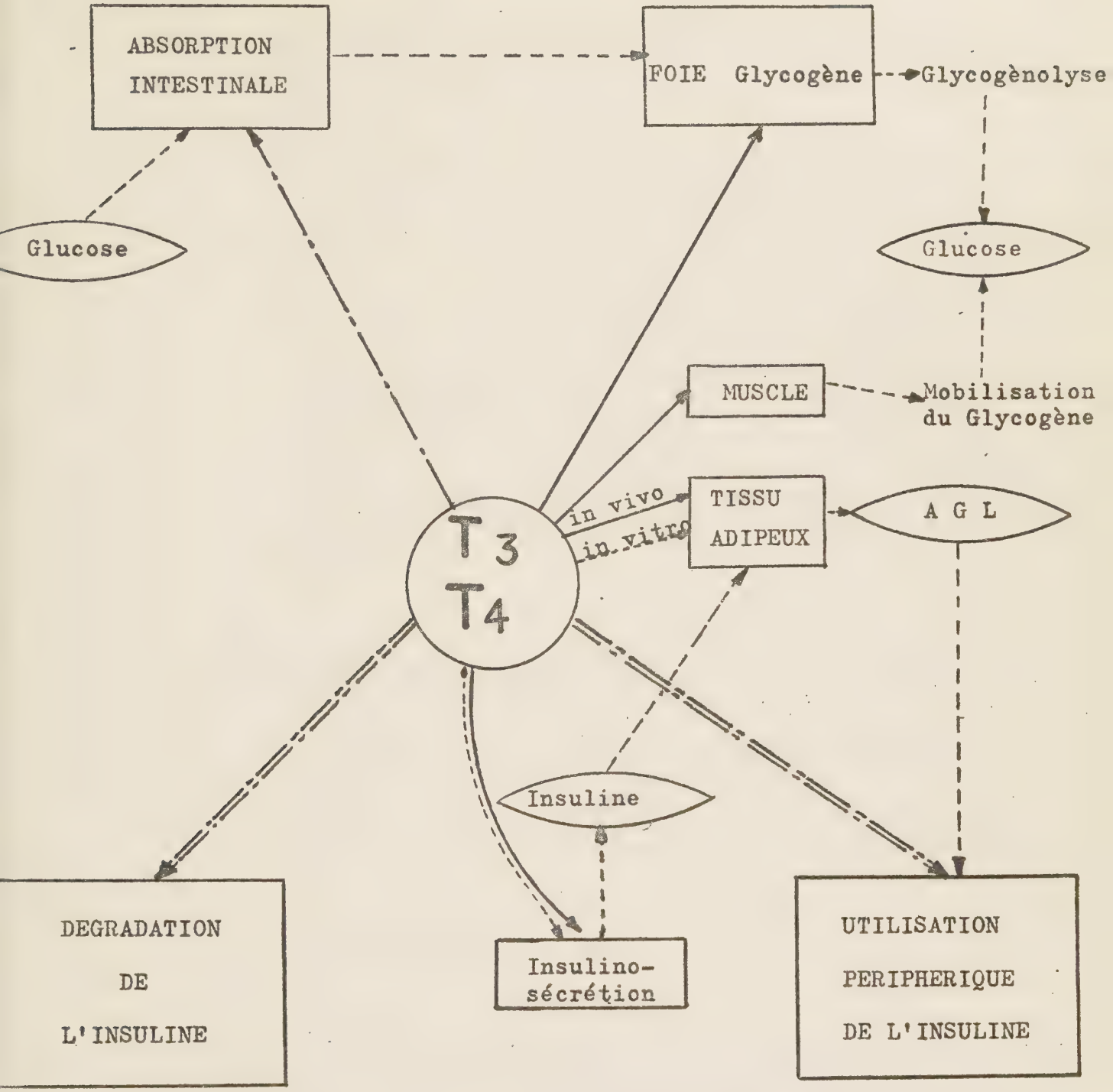
On a vu que la thyroxine administrée in vitro n'influençait pas la secrétion d'insuline, alors qu'in vivo, elle la diminue. On peut supposer que cette inhibition indirecte s'effectue par l'intermédiaire des catécholamines. L'étude des actions des alpha et bêta bloquants a été faite par d'autres auteurs au cours d'épreuves dynamiques :

- au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie orale, (110) sous guanéthidine, la réponse insulinique est plus élevée au cours de la première partie de l'épreuve que chez l'hyperthyroïdien non traité
- au cours de la perfusion d'arginine (71)
  seule
  puis après administration de proptanolol
  de guanéthidine

  . Sous arginine seule, on note une faible réponse insulinique à l'argine.

...

——— action par l'intermédiaire des catècholamines



SCHEMA D'ENSEMBLE DE L'ACTION DES HORMONES THYROIDIENNES SUR LE METABOLISME DU GLUCOSE ET DE L'INSULINE.

On suppose qu'il s'agit d'une diminution de la secrétion d'insuline (perturbée plus tôt que la réponse au glucose).

. Sous substances bloquantes

Le proptanolol ne modifie pas la réaction insulinique des hyperthyroïdiens, mais abaisse la glycémie au voisinage de la normale. Ceci serait dû à une inhibition de la lipolyse et à une suppression du lactate venant de la glycogénolyse musculaire.

La réponse à l'arginine remonte sous guanéthidine.
Cette drogue n'a pas d'effet sur la glycémie, alors qu'elle a un effet sur la secrétion d'insuline qui est augmentée par rapport aux contrôles. Alors que chez le sujet normal, la stimulation insulinique par l'arginine est indépendante des alpha comme des β récepteurs, la diminution de secrétion d'insuline au cours de l'hyperthyroïdie est en partie imputable à l'action alpha des catécholamines sans qu'il y ait de parallélisme entre la secrétion d'insuline et les modifications de la glycémie.

e . Conclusions

Il semble donc que les hormones thyroïdiennes influent de plusieurs façons sur la secrétion pancréatique d'insuline.

. une action directe sur les cellules bêta des îlots de Langerhans entraînant une altération de la synthèse de l'insuline

. une action indirecte par l'intermédiaire des catécholamines et des alpha récepteurs causant une diminution de la secrétion d'insuline.

2 . DEVENIR de l'INSULINE

a . Méthodes d'étude (23)

Depuis que l'on dispose de l'hormone marquée et de méthodes satisfaisantes de dosage, il a été possible de suivre chez l'homme la cinétique de l'insuline dans le sang périphérique. La vitesse de disparition de l'insuline plasmatique a été étudiée de trois façons.

. La première consiste à administrer dans la circulation périphérique le produit marqué et à en mesurer la décroissance (96-98-111)

. Dans la seconde, on injecte de l'insuline exogène non marquée et on évalue sa disparition par des dosages successifs (68-77-99).

. La troisième tend à produire une élévation de la secrétion endogène pancréatique au moyen d'une perfusion glucosée associée ou non à du glucagon et à suivre le taux de l'insulinémie après arrêt de cette stimulation (89 - 109).

b . Résultats

. Application à l'étude du métabolisme de l'insuline marquée chez l'animal (31)

Les auteurs utilisent trois lots de rats Sprague DAWLEY mâles.

- un lot de sujets normaux
- un lot de rats rendus hyperthyroïdiens
  - . par la thyroxine
  - . par la triiodothyronine
- un lot de rats rendus hypothyroïdiens par thyroïdectomie

La méthode consiste à injecter à chaque rat la même dose d'insuline marquée à l'iode 131 par voie intra-veineuse. Les animaux sont sacrifiés au bout de 15 minutes. On prélève le muscle gastrocnémien, le foie, les reins et le sang. La précipitation par l'acide trichloracétique permet de séparer la fraction liée aux protéïnes du surnageant. La concentration de radio-activité dans ces fractions est exprimée par le rapport

$$\frac{T}{B} = \frac{\text{concentration totale de l'organisme}}{\text{concentration du tissu étudié}}$$

Les résultats montrent que :

- Chez les rats hyperthyroïdiens par l'une ou l'autre méthode, il existe une augmentation de la dégradation de l'insuline marquée à l'iode 131 et une diminution significative de la radio-activité précipitable par l'acide trichloracétique dans le foie, le muscle et le sang.
- Chez les rats thyroïdectomisés, on observe une diminution de la dégradation de l'insuline marquée, une augmentation de la radio-activité précipitable dans le rein et une diminution de la radio-activité dans le sang. Les auteurs pensent que le métabolisme de l'insuline marquée par l'iode 131 reflète celui de l'insuline froide (mais nous verrons plus loin que cette affirmation doit être faite avec réserve).

Les explications qu'ils proposent sont les suivantes :

Chez les rats hyperthyroïdiens, il existe une accélération des processus métaboliques et donc une utilisation plus rapide de l'insuline.

...

Chez ces mêmes animaux, il se produirait une dégradation de l'insuline dans des systèmes physiologiques autres que ceux où l'insuline est habituellement utilisée et cette insuline ne pourrait donc pas produire d'effet physiologique. On observe l'inverse chez les rats thyroïdectomisés.

. Application chez l'homme

Méthode utilisée chez des sujets hyperthyroïdiens,CAGAS (19). On fait une injection intra-veineuse d'insuline marquée à l'iode 131 :

- de 10 à 25 µc pour les adultes
- de 5 à 10 µc pour les enfants

Les échantillons sanguins sont prélevés aux temps 0, 5, 10, 15, 20, 30, 60 et 120 minutes après l'injection. Après centrifugation, on mesure la radio-activité présente dans un ml de plasma. Le sérum est ensuite précipité par l'acide trichloracétique et on mesure la radio-activité dans la portion précipitée. C'est cette dernière qui est prise en considération dans cette étude . On fait parallèlement une cartographie thyroïdienne. Les résultats montrent que : voir reproduction des 3 courbes. La disparition de la radio-activité est caractérisée par une phase initiale rapide, suivie d'une phase lente, prolongée la nature de cette courbe laisse prévoir la détermination possible d'une véritable demi-vie. La première pente est obtenue en reliant les points correspondants à 0,5 et 10 minutes. La demi-vie peut alors être calculée mathématiquement. Chez le sujet normal, la cassure apparaît peu après, à la 15° minute. La radio-activité est exprimée en pourcentage de concentration par ml de sérum. Les courbes sont transformées en droites semi-logarithmiques. La demi-vie de l'insuline injectée calculée chez les sujets normaux est de 6,6 minutes $\pm$ 1,5.

Par ailleurs, l'insuline marquée est dégradée rapidement et l'iode 131 libre est captée par la thyroïde, ce qui permet d'obtenir une cartographie thyroïdienne. Chez les sujets hyperthyroïdiens, on ne note pas d'augmentation de l'utilisation de l'insuline. Chez les hypothyroïdiens, la première couche est plus lente.

Après traitement de l'hyperthyroïdie :

en début de traitement, il existe lors de la reprise de poids du malade une accentuation de la pente des 2 courbes et donc une augmentation de l'utilisation de l'insuline marquée à l'iode 131. Après stabilisation, on observe une courbe semblable à celle des sujets normaux.

...

Lors du début du traitement des hypothyroïdiens, on observe les mêmes faits que chez l'hyperthyroïdien, puis les courbes deviennent normales. (Voir figures 1 - 2 - 3).

. Etude du métabolisme de l'insuline froide exogène

(Aucune référence)

. Méthode tendant à produire une élévation de la secrétion endogène pancréatique

(Aucune référence)

c . Explications proposées

. Chez les hyperthyroïdiens

Chez l'animal (31)
Il existe une accélération de tous les métabolismes et en particulier une utilisation plus rapide de l'insuline. D'autre part, l'insuline serait dégradée dans d'autres systèmes que ceux où elle peut produire un effet physiologique. Il y a donc abus d'insuline. Enfin, les hormones thyroïdiennes peuvent accélérer la dégradation de l'insuline marquée à l'iode 131.

Chez l'homme (1 - 5 - 59 - 66 - 79)
L'ensemble de ces auteurs pense qu'il pourrait exister une augmentation de la dégradation de l'insuline, en particulier au niveau du foie et des reins. Aucun dosage plasmatique n'est rapporté dans ces références.

. Chez les hypothyroïdiens

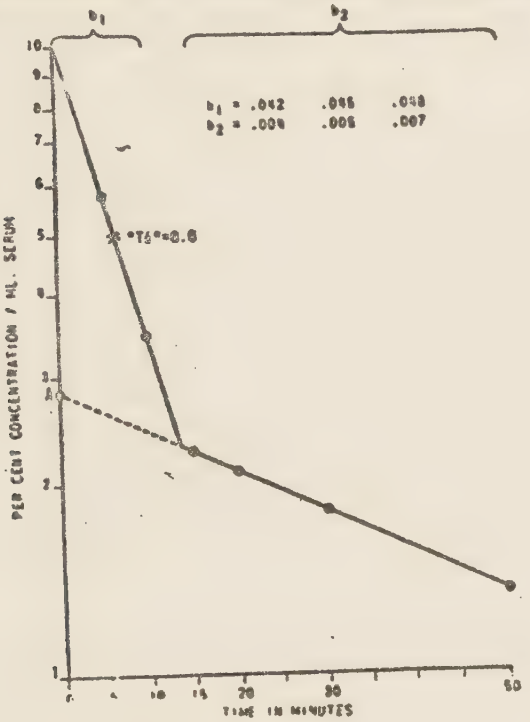
Chez l'animal thyroïdectomisé (31 - 74), il existerait une diminution de la dégradation périphérique de l'insuline.

La même explication est proposée chez l'homme (32).

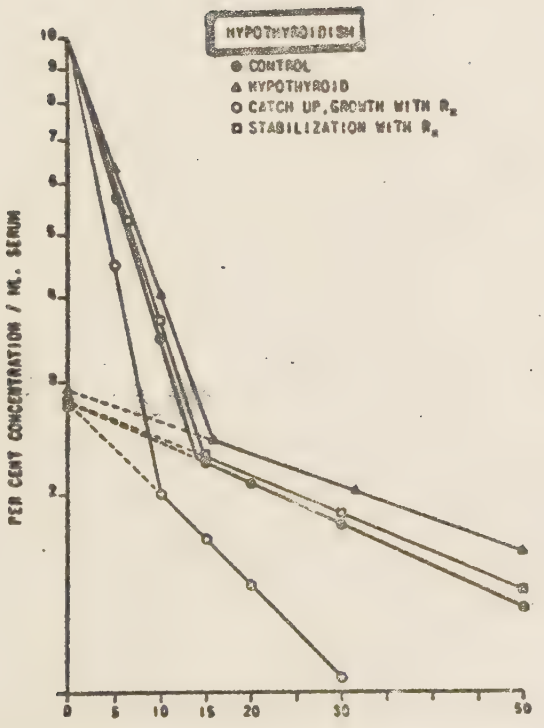
...

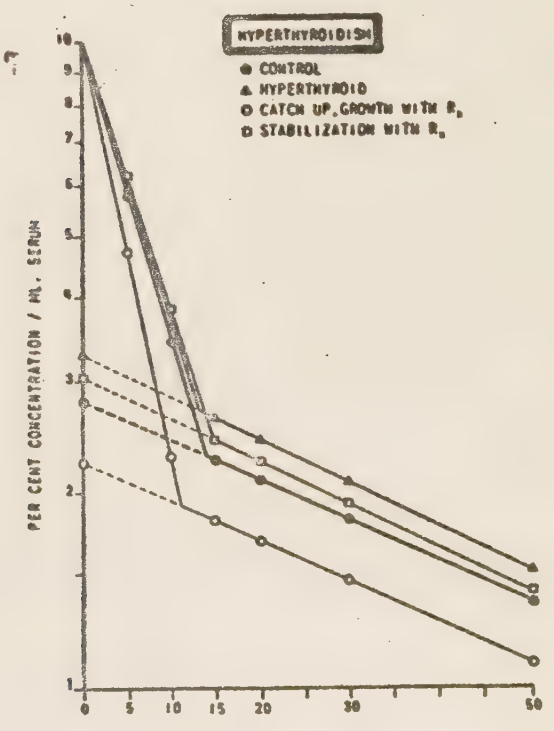
COURBES DE DISPARITION DE L'INSULINE MARQUEE
A L'IODE 131. (31)-(52)

(Représentation semi-logarithmique en fonction du temps)



SUJETS
NORMAUX.





III - NOTRE TRAVAIL

1 . LES SUJETS ETUDIES

a . Tableau des malades étudiés

. 5 sujets hyperthyroïdiens
. 1 sujet hypothyroïdien

b . Les critères retenus sont :

. le taux de cholestérol total sanguin
. le taux d'iode total (PBI) (81)
. le taux d'iode hormonal (BEI) (81)
. la fixation de l'iode 131 à la 6° heure
. l'image scintigraphique
. le réflexogramme achiléen.

2 . TECHNIQUES UTILISEES pour l'ETUDE de la DEMI-VIE d'INSULINE (23)

L'examen est effectué le matin à 9 heures, après le jeûne de la nuit. Un cathéter de polyéthylène est mis en place dans une veine de l'avant-bras, 20 minutes avant le début de l'épreuve.

Après ce temps, un premier échantillon sanguin est recueilli et une dose de 3 unités d'insuline ordinaire de porc (insuline actrapid novo) est injectée dans une veine du pied. Puis un volume sanguin de 2 à 3 ml est prélevé par le cathéter, toutes les 3 minutes, pendant 30 minutes. Les échantillons de sang sont recueillis dans un flacon réfrigéré, contenant deux gouttes d'une solution d'héparine à 1/1000 et sont ensuite centrifugés à 4° à 3000 tours pendant 20 minutes. Le plasma est ensuite réparti en 3 fractions de 0,4 à 0,5 ml et conservé à - 18°, jusqu'au moment du dosage. Celui-ci est exécuté dans un délai maximum de 2 mois. Les déterminations sont effectuées par la méthode radio-immunologique, avec séparation électrophorétique, en suivant exactement la technique de YALOW et BERSON (111). Elles sont faites en double sur le plasma dilué au 1/10° pour l'échantillon prélevé à la 3° minute, dilué au 1/5° pour celui de la 6° minute, dilué au 1/2 pour celui de la 9° minute et sur le plasma non dilué pour les autres échantillons.

Les produits utilisés pour le dosage sont :

...

LES MALADES ETUDIES

		Cholestérol total g/l	Iodémie totale Y p.100 ml	Iodémie hormonale Y p.100 ml	Fixation de l'iode 131 à la 6° heure	Scintigraphie thyroïdienne	Réflexogramme achiléen m. sec.
THI.	Myxoedème	2,35	0,9				540
MAI.	Basedow	1,55	14	12,8	88 %	petit goître homogène	210
	Post-opératoire	2,00					280
SAI.	Basedow	1,40	17	6	77 %	gros goître homogène	240
QUE.	Hyperthyroïdie	1,90	17,2	9,6	37 %	goître multihétéronodulaire	220
CHO.	Hyperthyroïdie	1,95	18,5	8	80 %	gros goître homogène	250
VOI.	Basedow	1,30	11	8,8	92,3 %	goître homogène	210

- une insuline cristallisée d'origine humaine (fournie par le laboratoire NOVO), titrant 24 U/mg,
- une insuline marquée à l'iode 131, d'origine humaine (fournie par le Centre National de transfusion sanguine), d'une activité spécifique de 300 à 500 microunités par microgramme, selon les livraisons
- un sérum de cobaye anti-insuline de porc (aimablement fourni par Melle BOURDON - Laboratoire du Pr HALPERN).

La radio-activité est mesurée par un compteur Nuclear Chicago avec passeur automatique de bandes, modèle 4995. Le dosage de la glycémie est effectué par la méthode enzymatique à la glucose oxydase (131).

Méthode de calcul

Le premier calcul est destiné à déterminer le caractère exponentiel ou non de la distribution des résultats.

Pour celà, les taux d'insuline plasmatique enregistrés chez les 7 sujets étudiés sont soumis à une analyse statistique (54). Le modèle exponentiel s'étant révélé acceptable, on établit ensuite pour chacun des 7 cas, la courbe passant le mieux, selon la théorie des moindres carrés, parmi les points expérimentaux. A partir de cette détermination, on calcule le coefficient K de cette fonction (pente de la droite obtenue en échelle semi-logarithmique) qui définit le taux constant de disparition de l'insuline exogène injectée (on retranche à chaque fois le taux d'insulinémie de base (I - Io)

La demi-vie biologique de l'insuline est calculée selon la relation

$$t = \frac{0,093}{K}$$

3 . RESULTATS

a . Résultats obtenus chez les sujets normaux (23)

Les résultats obtenus au cours de l'étude chez les sujets normaux montrent que la chute du taux de l'insuline plasmatique s'effectue selon un type exponentiel à un compartiment. Ce taux constant de disparition est de 0,128 et la demi-vie biologique est de 5,4 minutes.

b . Les malades étudiés

Chez le sujet hypothyroïdien observé, la demi-vie est de 10,7 minutes.
La moyenne des demi-vies des sujets hyperthyroïdiens étudiés est de 5,6 minutes.
La chute du taux de l'insuline plasmatique s'effectue selon un type exponentiel à un compartiment.

...

DEMI-VIES D'INSULINE DES SUJETS NORMAUX (23)

n°	Taux de disparition de l'insuline	Demi-vie en mn et centièmes de mn
1	0,112	6,83
2	0,119	5,77
3	0,062	11,10
4	0,172	4,00
5	0,136	5,08
6	0,122	5,66
7	0,106	6,52
8	0,161	4,28
9	0,161	4,28

COURBE DE DISPARITION DE L'INSULINE IMMUNOREACTIVE ET REPRESENTATION SEMI-LOGARITHMIQUE EN FONCTION DU TEMPS CHEZ LES SUJETS NORMAUX . (23)

FIG. 1. — Courbe de disparition de l'insuline immunoréactive après injection intraveineuse de 3 unités d'insuline de porc chez 9 sujets normaux.

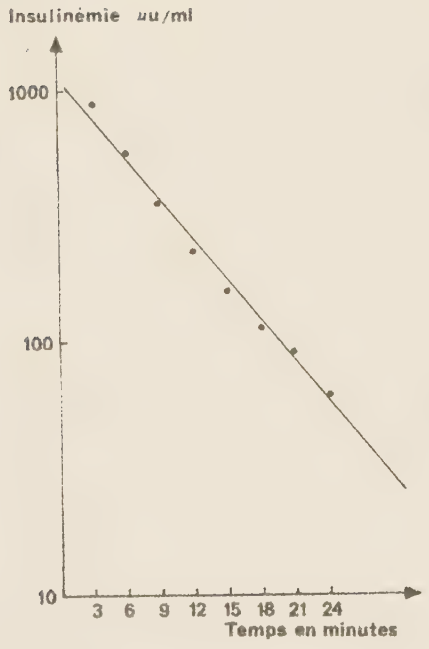


FIG. 2. — Représentation semi-logarithmique de l'insulinémie en fonction du temps. Taux moyen chez 9 sujets normaux.

INSULINEMIES

mesurées en microunités par millilitre de plasma

CHEZ les SUJETS ETUDIES

TEMPS	QUE.	VOI.	MAI. PRE-OP.	MAI. POST-OP.	CHO.	SAI.	THI.	
0'	< 2	25	20	80	35	22	32	Taux de base
3'	1280		780	1620	1320			
5'		900				1160	1120	
6'	820		315	1250	410			
9'	440		168	640	160			
10'		128				495	400	
12'	290		104	560	107			
15'	200	116	89	440	68	288	262	
18'	174		36	348	60			
20'		88				186	210	
21'	118		30	304	27			
24'	112		30	246	< 4			
30'		63				86	122	
40'	10	18				62	88	
60'		22				34	53	

INSULINEMIES μv/ml

obtenues en retranchant le taux de base (I - Io)

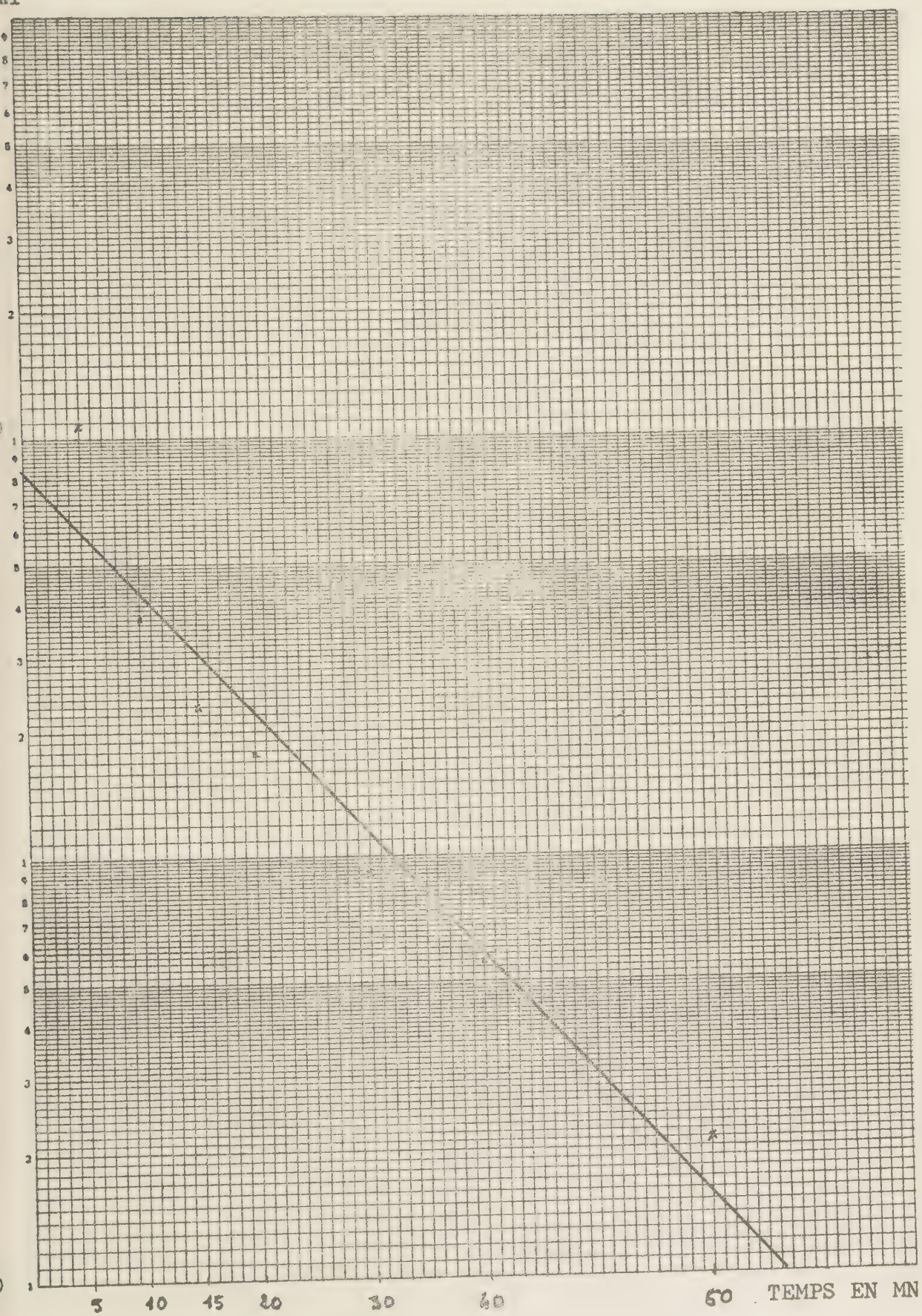
TEMPS	QUE.	VOI.	MAI. PRE-OP.	MAI. POST-OP.	CHO.	SAI.	THI.	
3'	1278		760	1540	1285			
5'		875				1138	1088	
6'	818		295	1170	375			
9'	438		148	560	125			
10'		103				473	370	
12'	288		84	480	72			
15'	198	91	69	360	33	266	230	
18'	172		16	268	25			
20'		63				164	178	
21'	116		10	224				
24'	110		10	166				
30'		32				64	90	
40'						40	56	
60'						12	21	

DEMI-VIES D'INSULINE DES MALADES

		Pentes : log (I-Io)/t	Demi-vie en mn et centièmes de mn
QUE.		0,0519	5'77
VCI.		0,0462	6'50
MAI.	PRE-OP.	0,0932	3'25
	POST-OP.	0,0454	6'28
CHO.		0,1139	2'69
SAI.		0,0344	8'75
THI.		0,0282	10'70

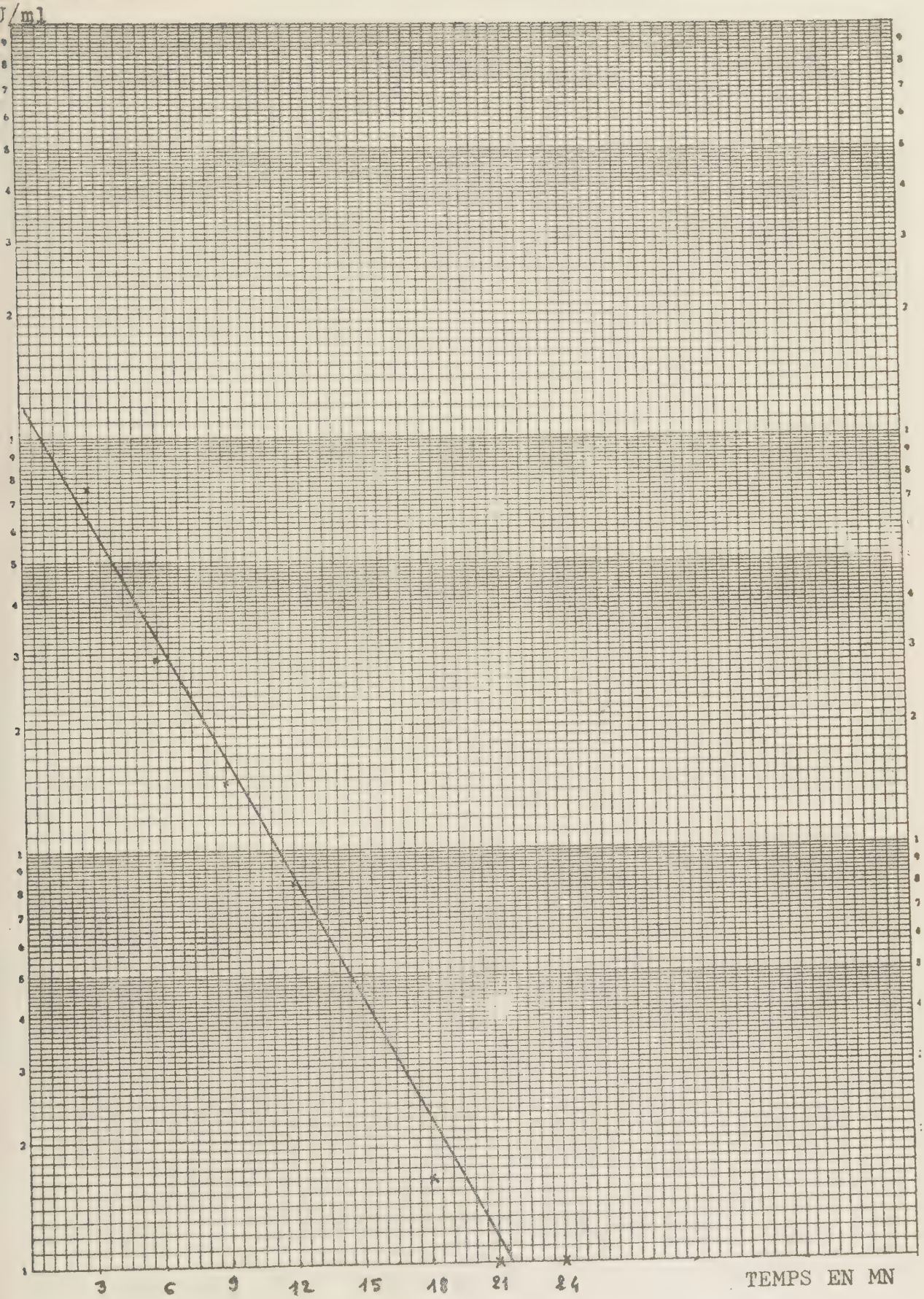
LINEMIE HYPOTHYROÏDIE THi.

ml



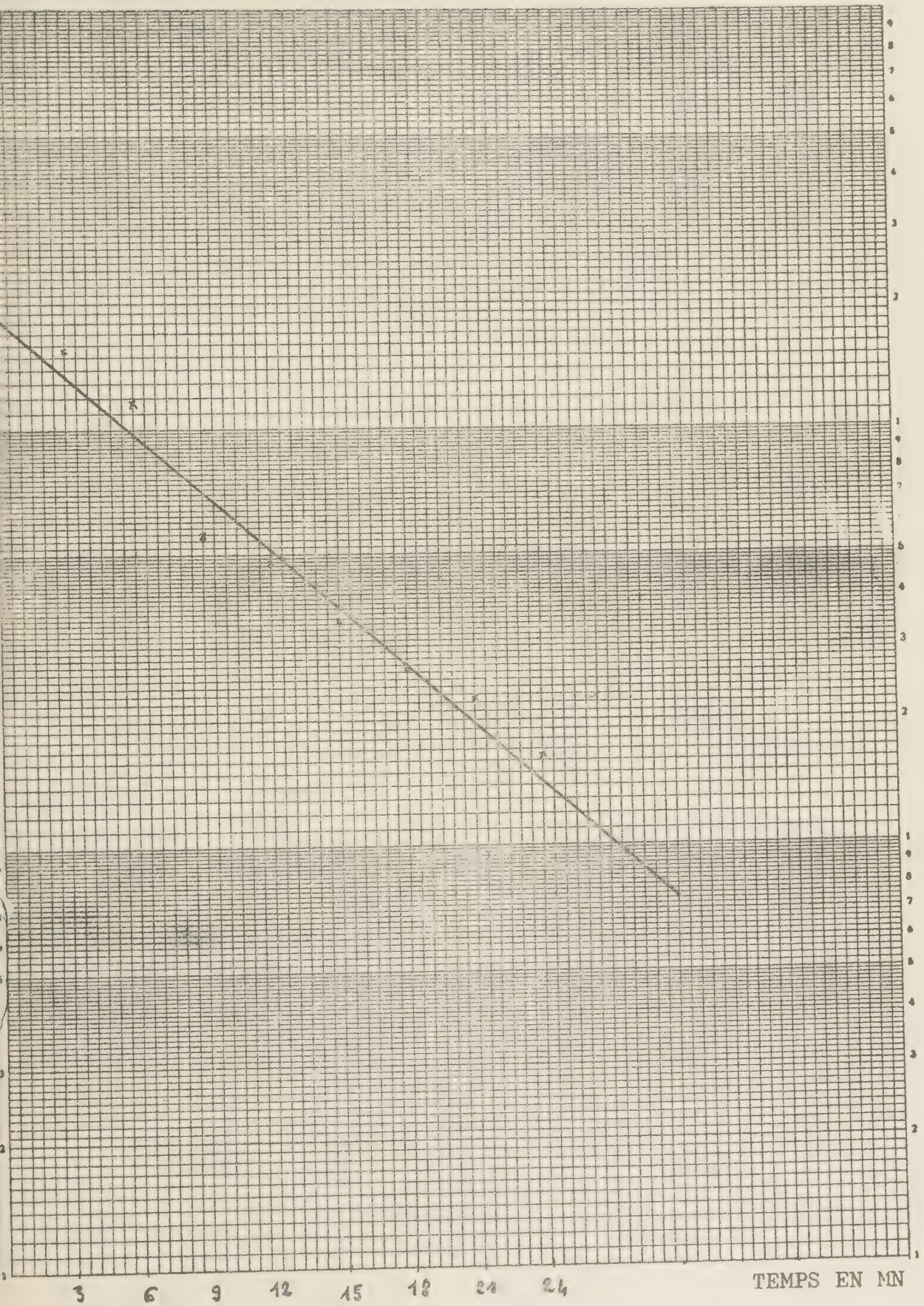
INSULINEMIE HYPERTHYROÏDIE TAI. PRÉ-OPÉRATOIRE

U/ml



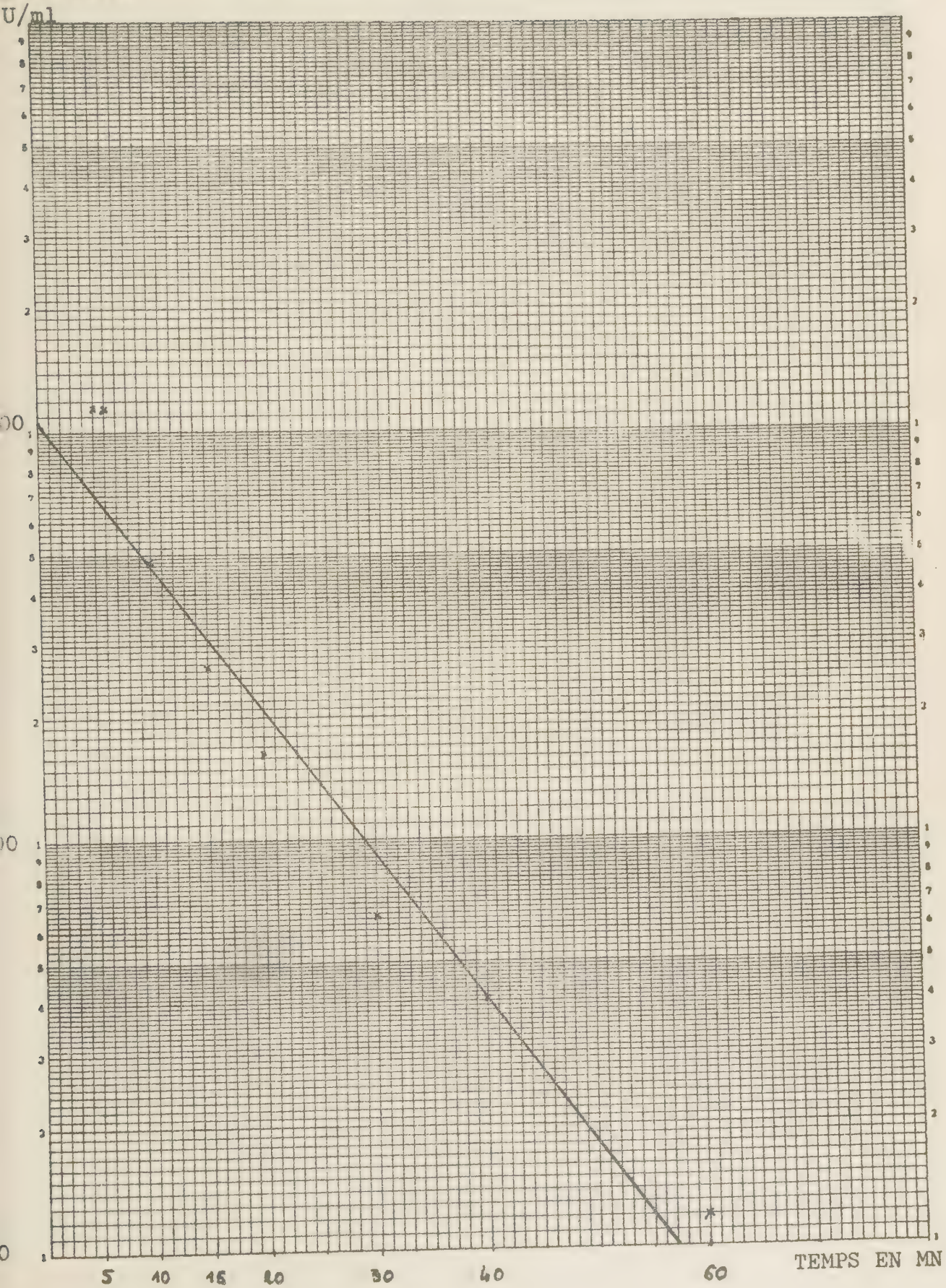
NEMIE

TAI. POST-OPÉRATOIRE



HYPERTHYROÏDIE

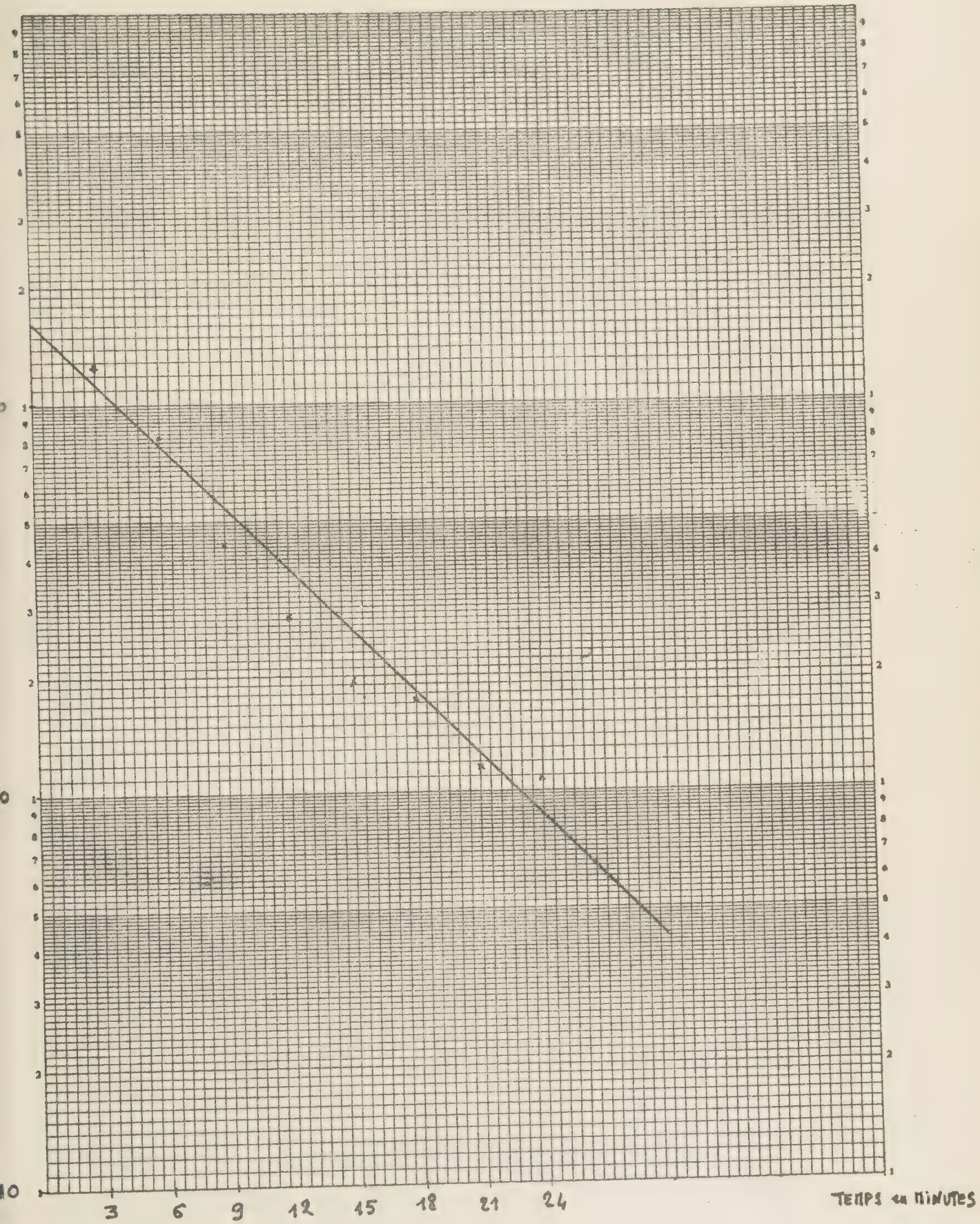
SAI.



ULINÉMIE

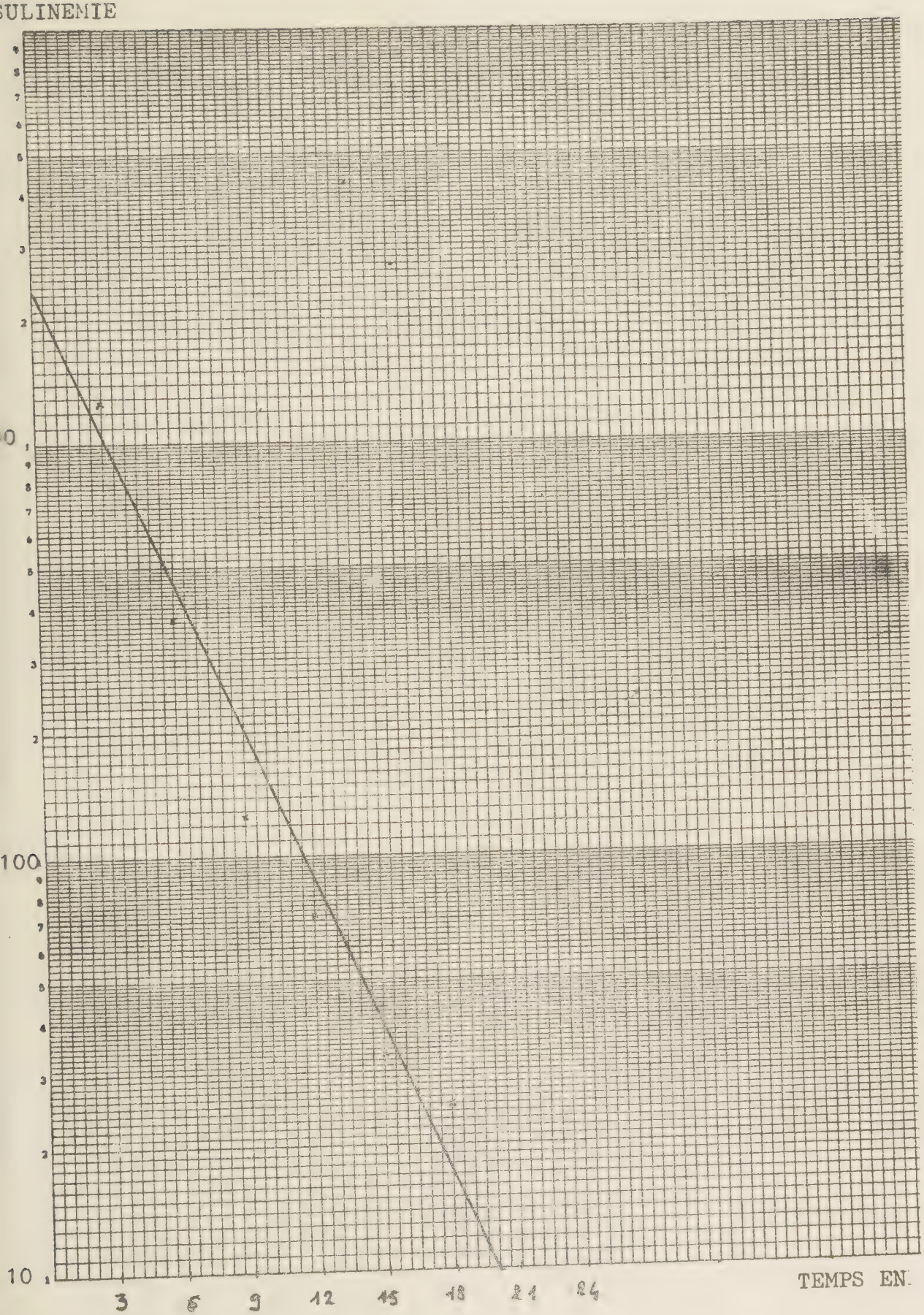
HYPERTHYROÏDIE

QUE.



HYPERTHYROÏDIE CHO-

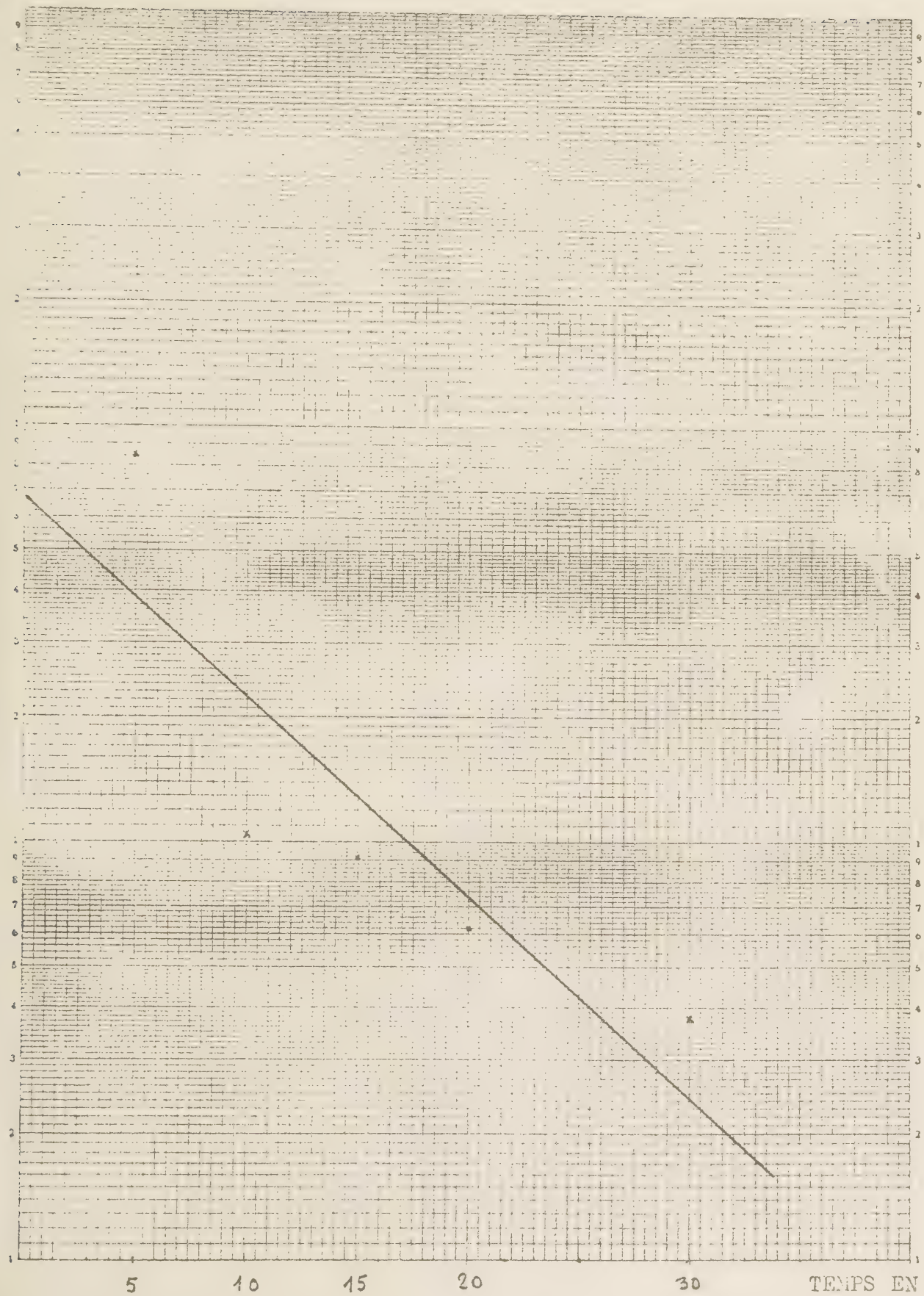
SULINEMIE



LINEMIE

ml

HYPERTH + ROIDIE



IV - DISCUSSION

1 . COMPARAISON avec les DONNEES de la LITTERATURE

a . Autres méthodes que la nôtre

Technique utilisant l'insuline marquée à l'iode 131

On a vu plus haut que la décroissance se fait selon 2 pentes distinctes CAGAS 18 . La première rapide, allant jusque vers la 15° minute. La seconde, plus lente. Il semble que la distribution de l'insuline se fasse dans un système à 2 compartiments : l'un correspondant au volume plasmatique, l'autre à l'espace interstitiel. Par l'intermédiaire de la première pente, on peut calculer une demi-vie. Par extrapolation de la seconde partie de la courbe, jusqu'au temps 0, on définit un point "A". Ce point "A" reflète le taux de disparition de la première courbe, de même que la pente de la seconde courbe. Une indication sur la dégradation de l'insuline peut être donnée par "l'index de dégradation" que l'on obtient en multipliant la demi-vie en minute par "A" (exprimé en pourcentage de la concentration de radio-activité contenu dans la portion TCA - précipitable de 1 ml de sérum). La demi-vie et l'index de dégradation sont inversement proportionnels à la vitesse de dégradation de l'insuline : plus leur valeur est grande, plus le taux de dégradation est faible. La technique isotopique est possible de certaines causes d'erreur : ainsi, le précipité de protéîne obtenu par le TCA sur lequel on mesure ici la radio-activité ne permet pas de séparer l'insuline intacte de la fraction dégradée.

D'autre part, l'hormone marquée à l'iode s'est révélée avoir dans l'organisme et dans certains systèmes biologiques un comportement différent de celui de l'insuline cristalline et sa vitesse d'épuration du plasma est apparue inférieure. Ces inconvénients peuvent toutefois être surmontés en évitant l'emploi du précipité trichloracétique et en utilisant des préparations marquées contenant au maximum un atome d'iode par molécule : en effet, dans ces conditions, il se produit des modifications de l'activité et du comportement biologique, mais plus faible qu'avec tout autre type de marquage. OOMS (73).

A l'inverse, les avantages de la méthode isotopique sont certains : l'introduction d'une dose traceuse dans la circulation périphérique ne trouble pratiquement pas l'état d'équilibre de l'insuline, dans l'organisme. Cependant, il semble établi (OOMS 73) que le comportement biologique ne soit pas tout à fait le même que celui de l'insuline non marquée.

...

b . Notre méthode

Elle évite l'emploi du produit marqué, mais elle crée une surcharge hormonale exogène et réalise ainsi une condition moins physiologique. De plus, on ne peut pas déterminer si cette surcharge s'accompagne d'un arrêt, d'une diminution ou du maintien de la secrétion pancréatique.

c . Même méthode que la nôtre.

Pas de référence retrouvée dans la littérature.

2 . COMPARAISON avec les SUJETS NORMAUX

La chute du taux d'insuline plasmatique s'effectue selon un mode exponentiel à un compartiment, comme chez les sujets normaux.

La comparaison des demi-vies biologiques montrent que statistiquement, il n'existe aucune différence entre les sujets normaux et les dysthyroïdiens.

Les facteurs influençant la courbe peuvent être :

- l'espace de diffusion
- le débit cardiaque et la vitesse circulatoire
- le métabolisme périphérique de l'insuline dans les dysthyroïdies

Mais la méthode utilisée ici ne permet pas d'extérioriser un trouble de ce métabolisme.

V - CONCLUSIONS

L'étude de la demi-vie de l'insuline froide injectée par voie intra-veineuse montre que ce paramètre représente :

- l'espace de diffusion de l'insuline
- la vitesse de sa diffusion et de sa dégradation.

Cette méthode fait apparaître des différences de comportement entre l'insuline froide et l'insuline marquée.

Distribution de l'insuline dans un système à deux compartiments, quand on emploie de l'insuline marquée par l'iode radioactif, et dans un système à un compartiment quand on emploie, comme nous l'avons fait, de l'insuline froide. Mais il est possible qu'on ne saisisse pas la première courbe, car on n'a pas fait de prélèvements précoces. On observe seulement la courbe représentant la dégradation de l'insuline (2ème compartiment).

Ainsi que nous l'avons vu en détails plus haut, l'insuline marquée à l'iode radio-actif n'est sans doute pas un bon traceur.

L'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie ne modifient pas le paramètre étudié.

Donc, s'il existe un trouble du métabolisme des glucides, il ne semble pas relié à une altération de l'utilisation de l'insuline.

RESUME

Il existe des anomalies du métabolisme des glucides dans les dysfonctionnements thyroïdiens. Les statistiques en font foi, ainsi que les faits expérimentaux.

Les hormones thyroïdiennes modifient la glyco-régulation en accélérant l'absorption digestive des glucides. Elles causent ainsi une déplétion du glycogène hépatique et musculaire par l'intermédiaire des catécholamines. Elles augmentent l'utilisation périphérique du glucose, en particulier au niveau du tissu adipeux. Enfin, les hormones thyroïdiennes ont une action indirecte par l'intérmédiaire de leurs effets sur le métabolisme des lipides : elles exercent une action lipolytique in vivo qui entraîne une diminution de sensibilité à l'action de l'insuline endogène. Cette action s'exerce aussi par l'intermédiaire des catécholamines. L'insulino-secrétion est étudiée par les cinq méthodes habituelles, in vivo. Il ressort de cette étude que chez les hyperthyroïdiens, elle est diminuée au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, augmentée au cours de l'hyperthyroïdie provoquée par voie intra-veineuse et du test au tolbutamide, mal définie au cours de l'épreuve au glucagon et diminuée au cours de l'épreuve à l'arginine. Chez les hypothyroïdiens, il semble que ce soit l'inverse, mais on manque d'arguments chiffrés pour le prouver.

Le devenir de l'insuline est étudié de trois façons dans la littérature :

- administration de l'insuline marquée
- de l'insuline exogène froide
- enfin, la troisième étude tend à produire une élévation de la secrétion endogène pancréatique

Notre travail comporte l'étude de six sujets :

5 hyperthyroïdiens, 1 hypothyroïdien

La technique utilisée pour l'étude de la demi-vie d'insuline chez ces patients comporte l'emploi de l'insuline froide exogène.

On conclut de cette étude que le paramètre étudié représente l'espace de diffusion et la vitesse de diffusion de l'insuline, que la chute du taux de l'insuline plasmatique s'effectue selon un mode exponentiel à un compartiment. L'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie ne modifient pas ce paramètre par rapport aux chiffres trouvés chez les sujets normaux. Donc s'il existe un trouble du métabolisme des glucides, ce n'est pas par altération de l'utilisation de l'insuline.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABT (A.F.)
Hyperthyroidism and diabetes
Metabolism. II, 1962, 202

2. ALTHAUSEN (T.L.), STOCKHOLM (M.)
Influence of the thyroid gland in absorption in the digestive tract
Am. J. Physiol. 123, 577, 1938

3. ALTHAUSEN (T.L.)
The disturbance of carbohydrate metabolism in hyperthyroidism
J.A.M.A. 115, 101, 1940

4. AMATUZIO (D.S.), SCHULTZ (A.L.), VAN DER BILT (M.), RAMES (E.D.), NESBITT (S.)
The effect of epinephrine, insulin and hyperthyroidism on the rapid intravenous glucose tolerance test
J. Clin. Invest. 33, 97, 1954

5. ANDREANI (D.), MENZINGER (G.), FALLUCCA (F.), ALIBERTI (F.) TAMBURRANO (G.), CASSANO (C.)
Insulin levels in thyrotoxicosis and primary myxoedema : reponse to intravenous glucose and glucagon
Diabetologia 6, I - 7, 1970

6. ARON (E.)
Diabète et thyroïde. Problèmes quotidiens du diabète
Documents médicaux des laboratoires Servier
2ème série, n° 1, 1969, 7 - 27

7. ASSAN (R.)
Le glucagon
Symposium de Megève, Mars 1970, 9 - 36

8. AVOGADRO (P.), CREPALDI (G.), TIENGO (A.) ENZI (G.), VIANELLO (A.)
Carbohydrates metabolism and plasma non esterified fatty acids in hyperthyroidism and thyrotoxicosis
Proc. V. Internat. Thyroid. Congr. p. 1079, ROMA 1965

9. BARON (D.N.)
Hypothyroidism and diabetes mellitus
Lancet 2, 796, 1955

10. BERSON (S.A.), YALOW (R.S.), BAUMANN (A.)
ROTHSCHILD (M.A.), NEWERLY (K.)
Insulin I 131 metabolism in human subjects : demonstration of insulin binding in the circulation of insulin treated subjects
J. Clin. Invest. 35, 170, 1956

11. BIRKLE (T.K.)
Diabetes mellitus and hyperthyroidism in identical twins
Ztschr. Mensch. Vererb. V. Konstitutionlehre
32, 68, 1953

12. BOLLINGER (R.E.), STEPHENS (R.R.)
Comparison of disappearance from plasma of insulin I 131 and of insulin like activity
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 116, 812, 1964

13. BOULET (P.), MIROUZE (J.), BARJON (P.), SIMON (L.)
Diabète sucré et hyperthyroïdie
Diabète (Le Raincy) 6, 99, 1958

14. BRICAIRE (H.), JOLY (H.)
Hyperthyroïdie et guanéthidine
Ann. Endocr. PARIS 26, 431, 1965

15. BURGERS (J.A.), SMITH (B.R.), MERIMEE (T.J.)
Growth hormone in thyrotoxicosis effect on insulin induced hypoglycemia
J. Clin. Endocr. 26, 1267, 1966

16. BURN (J.H.)
A new view of adrenergic nerve fibres, explaining the action of reserpine, bretylium and guanethidine
Br. Med. J. 1623, 1961

17. BUTTERFIELS (W.J.H.), WHICHELOW (M.J.)
Are thyroid hormones diabetogenic
Metabolism 13 - 620, 1964

18. CAGAS (C.R.)
Metabolism of radio insulin in patients with thyroid and other disorders
Acta Medica Philippines. Vol. 3, Sér. 2, n° 4
Ap.-June 1967 p. 255 - 257

19. CAGAS (C.R.), BOGARDUS (C.R.), FICKEN (V.)
Simultaneous insulin study, thyroïdal uptake and scan using a simple dose of insulin I 131.
Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy and nuclear Med. 97, 906, 1966

20. CANIVET (J.), MANTEL (O.)
Diabète sucré et hyperthyroïdie
Presse Médicale 74, 105, 1966

21. CARLSON (L.A.)
Inhibition of the mobilization of free fatty acids from adipose tissue
Am. N.Y. Acad. Sc. Adipose tissue metabolism and obesity. 131, 1965, 119

22. CASSANO (C.), ANDREANI (D.), MENZINGER (G.), PINCHERA (A.) FALLUCA (F.), AUBERTI (G.), DE SANTIS (R.), TAMBURRANO (G.)
Thyropathie et diabète
Journées de diabètologie de l'Hôtel-Dieu PARIS
Ed. Med. Flammarion, 1967, p. 229 - 246

23. CATHELINEAU (G.), VALLERON (A.J.), CANIVET (J.)
Vitesse de disparition dans le plasma de l'insuline exogène non marquée
Ann. Endocr. PARIS. Tome 31, 1970, 2, p. 271 - 276

24. CATZ (B.)
Effects of insulin on the thyroid gland : micro-histometric study
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95, 62

25. CHRISTOPHE (J.), MAYER (J.)
Effects of hormones on glucose utilization in fasted rats
Endocrinology. 1959, 65, 475

26. CODACCIONI (J.L.), LEBREUIL (G.), KLEISBAUER (J.P.)
Diabète et myxoedème primitif
Le Diabète 1968, 16, p. 109

27. CRAMER (W.), KRAUSE (R.A.)
Carbohydrate metabolism and its relation to the thyroid gland, the effect of thyroid feeding on the glycogen content of the liver and on the nitrogen distribution in the urine
Proc. Roy. Soc. S.B. 86, 550, 1913

28. DANOWSKY (T.S.), BONESSI (J.V.), SARVER (M.E.), MOSES (C.)
Carbohydrate metabolism during large dosage thyroid therapy
Metabolism. 13, 8, 1964

29. DASCALU (R.), VISINESCU (I.), GOZARIU (L.), FLORESCON (O.) ROSAN (L.)
La réactivité béta insulaire au cours du diabète des hyperthyroïdiens
Rev. Fran. Endocr. Clin. Nutr. Metab.
1965, 6, p. 467 - 474

30. DUMONTPALLIER
Goître exophtalmique et glycosurie chez le même malade
C.R. des séances et mémoires de la Société de Biologie
1867, 4, 116

31. ELGEE (N.J.), WILLIAMS (R.J.)
Effects of thyroid fonction on insulin I 131 degradation
Am. J. Physiol. 180, 1955, p. 13 - 15

32. ELRICK (H.), HLAD (C.J.J.), ARAI (M.S.)
Influence of thyroid function on carbohydrate metabolism and a new method for assessing response to insulin
J. Clin. Endocr. Metab. 21, 387, 1961

33. FAJANS (S.)
Diagnostic tests for diabetes mellitus
Diabete Edited by R.H. WILLIAMS, NEW YORK, Paul B. HOCBER INC. p. 397, 1960

34. FARRANT (R.)
Hyperthyroidism : its experimental reproduction in animals
Brit; Med. J. 2, 1363, 1963

35. FIELD (J.B.), BOYLE (C.), REMER (A.)
Studies on carbohydrate tolerance in thyroid diseases
Clin. Res. 14, 279, 1966

36. FREYCHET (P.), ROSSELIN (G.), ASSAN (R.), TCHOBROUTSKY (G.)
Hormones thyroïdiennes et métabolisme des glucides
Presse Médicale. 75, 2261, 1967

37. GEDDA (P.O.)
Acta Endocr. (KBH). 45, 197, 1964

38. GILBERT-DREYFUS, SCHILLER (J.), CHIMENES (H.)
Diabète et glandes endocrines
Diabète (Le Raincy) 1953, p. 1 - 16

39. HAGEN (J.H.)
Effects of insulin on the metabolism of adipose tissue from hyperthyroid rats
J. Biol. Chem. 235, 2600, 1960

40. HALES (C.N.), HYAMES (D.E.)
Plasma concentration of glucose NEFA and insulin during oral glucose tolerance test in thyrotoxicosis
Lancet II, 7350, p. 69 - 70, 1964

41. HECHT (A.), GERSHBERG (H.)
Diabetes mellitus and primary hypothyroidism
Metabolism 17, n° 2, p. 108 - 113, 1968

42. HOCH (F.L.)
Biochemical action of thyroid hormones
Physiol. Rev. 42, 605, 1962

43. HOLDSWOTH (C.D.), BESSU (G.M.)
Influence of gastric emptying rate and of insulin response on oral glucose tolerance in thyroid disease
Lancet, vol. II, 7570, 700 - 702, 1968

44. HOLST (J.)
Glycosuria and diabetes in exophtalmic goiter
Acta Med. Scandin. 55, 302, 1921

45. HORNSBROOK (K.R.), QUINN (P.V.), SIEGEL (J.H.), BRODY (J.M.)
Thyroid hormone regulation of cardiac glycogen metabolism
Biochem. Pharmac. 14, 925, 1965

46. HOUSSAY (B.A.)
Thyroid and metathyroid diabetes
Endocrinology 35, 158 - 172, 1944

47. HOUSSAY (B.A.)
Action of thyroid on diabetes
Recent progress hormone research. 2, 277, 1946

48. HUGGET (A.S.G.), NIXON (D.A.)
Use of glucose oxydase, peroxydase and odianasidine in determination of blood and urinary glucose
Lancet, 2, 368, 1957

49. JACKSON (I.M.D.), TAREL (H.A.), HASSAN (C.R.M.) PRENTICE (M.C.), BROWNING (K.)
Insulin induced hypoglycemia as a test of pituitary adrenal fonction in thyrotoxicosis
J. Clin. End. Metab. Vol. 26, 5, p. 545 - 549, 1966

50. JACKSON (I.M.D.), PRENTICE (C.R.M.)
Insulin response in thyroid disease
Lancet, Vol. 2, 7573, p. 875, 1968

51. JACOBSON (R.), HORENSTEIN (M.), KASSEL (L.)
Hyperglycemia and hyperosmolarity in a brittle diabetic with thyrotoxicosis
Diabetes 19, p. 70 - 71, 1970

52. JOSLIN (E.P.), LAHEY (F.H.)
Diabetes and hyperthyroidism
Ann. J. Med. Sci. I, 176, 1928

53. JOSLIN (E.P.), ROOT (H.F.), WHITE (P.), MARBLE (A.)
The treatment of diabetes mellitus
Philadelphie 10th edition 1959, Lea and Febiger Edt

54. KENDALL (M.G.), STUART (A.)
Advanced theorie of statistic
Vol. 2, Griffin Edition, LONDON, 1961

55. KLINK (D.), ESTRICH (D.)
Plasma insulin concentration in Cushing's syndrome and thyrotoxicosis
Cli. Res. 12, 354, 1964

56. KREINES (K.), JETT (M.), KNOWLES (H.C.)
Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other tracts related to diabetes mellitus
Diabetes 14, 740, 1965

57. LAHAM (E.), HANOUCHE (D.), KHACHADOURIAN (A.K.)
Fonction thyroïdienne et troubles de la glycorégulation
Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu
PARIS, 1967, p. 247, Edt. Flammarion

58. LAKIN (M.), BRADLEY (R.F.), BELL (G.O.)
Acute hyperthyroidism in severe diabetic ketoacidosis
Am. J. Med. Sci. 241, 443, 1961

59. LAMBERG (B.A.)
Glucose metabolism in thyroid disease
Acta Med. Scand. 178, 351, 1965

60. LANGERON (L.)
Diabète sucré avec hypothyroïdie
Diabète (Le Raincy), 1953, I, 96

61. LEE (W.Y.), BRONSKY (D.), WALDSTEIN (S.S.)
Effects of guanethidine on manifestation of hyperthyroidism
J. Clin. Endocr. 22, 879, 1962

62. LEVY (L.J.), SPERGEL (G.), GOLDNER (M.G.)
Clin. Res. 17, 389, 1969

63. LEVY (L.J.), ADESMAN (J.J.), SPERGEL (G.)
Studies on the carbohydrate and lipid metabolism in thyroid disease : effects of glucagon
J. Clin. Endocr. Metab. 30, 372, 1970

64. MAC IVER (M.), WINTER (E.)
Deleterious effects of anoxia on the liver of the hyperthyroid animal
Arch. Surg. 46, 171, 1954

65. MACHO (L.)
I - The influence of endocrine glands on carbohydrate metabolism
II - The glucose tolerance and clearance of glucose in healthy subjects and in patients with hypo and hyperthyroidism
Arch. Intern. Physiol. 67, 4, 1959

66. MALAISSE (W.R.), MALAISSE-LAGAE (E.), MAC CRAW (E.F.)
Effects of thyroid fonction upon insulin secretion
Diabetes 16, 643, 1967

67. MARKES (B.H.), KIEM (I.), HILLS (A.G.)
Effects of hyperthyroidism in fasting serum NEFA concentration on its response to glucose ingestion
Metabolism 9, 1133, 1960

68. MARTIN (F.I.R.), STOKES (A.E.), PEARSON (M.J.)
Significance of disappearance rate of injected insulin
Lancet, I, 619, 1967

69. MIROUZE (J.), CASTRY (E.), SAADE (F.), JOFFIOL (C.)
Etude de la décroissance tardive de la radio-activité plasmatique après injection intra-veineuse d'insuline marquée dans le diabète sucré
Ann. Endocr. 27, 738, 1966

70. MIRSKY (I.A.), BROH-KAHN (R.H.)
Effects of experimental hyperthyroidism on carbohydrate metabolism
Amer. J. Physiol. 117, 6, 1936

71. MODIGLIANI (E.), STRAUCH (G.), DELZANT (G.)
GILBERT-DREYFUS
Glycorégulation et thyrotoxicose. Etude de la secrétion d'insuline sous perfusion d'arginine. Rôle des catécholamines
Journées annuelles de diabètologie de l'Hôtel-Dieu
PARIS, p. 251 - 267, 1969

72. O'BRIEN (J.), SHARPE (A.R.)
The influence of renal disease on the insulin I 131 disappearance curve in man
Metabolism 16, 76, 1967

73. COMS (H.A.), ARNOULD (Y.), ROSA (U.), PENNISI (G.F.)
FRAUCKSON (J.
Clearances métaboliques globales de l'insuline cristalline et d'insulines substituées au radio-iode
Path. Biol. 1968, 16, 241

74. ORSETTI (A.), MACABIES (J.)
Les effets de la thyroïdectomie sur l'insulino-secrétion chez le chien
Journal de Physiologie. 60, 282 - 283, 1968

75. ORSETTI (A.), BASSERES (J.), MACABIES (J.)
Influence de certaines hormones "diabètogènes" sur l'insulino-secrétion chez le chien
Journal de Physiologie PARIS 59, 466, 1967

76. ORSETTI (A.)
Study of insulin glucidic variation in thyroidectomized dogs treated by thyroid extracts
Journal physiologie PARIS 2, suppl. 2, 362 - 363, 1969

77. ORSKOV (H.), CHRISTENSEN (N.J.)
Disappearance rate of exogenous insulin I 131 in man
Lancet 2, 70 - 71, 1966

78. PALMER (D.C.), BOLINGER (R.E.)
Effects of nephrectomy and splanchnicectomy on plasma disappearance of labeled insulin in the rabbit
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107, 809, 1961

79. PASCASIO (F.M.)
Serum ILA in thyroid diseases
Acta Med. Philippines 3, 258, 1967

80. PERLMAN (L.V.)
Familial incidence of diabetes in hyperthyroidism
Ann. Intern. Med. 55, 796, 1961

81. PIETTE (C.), SAVOIE (J.Cl.), PIETTE (M.), GUILLORSON (J.J.)
Determination de l'iode total et de l'iode hormonal dans le sérum sanguin au moyen d'un autoanalyser
Ann. de Biol. Clin. 24, 3 - 4, Mars-Avril 1966, 393 - 404

82. PIRART (J.)
Action diabétogène de la thyroïde
Ann. Endocr. n° 1, 62, 27 - 42, 1965

83. PORTE (D.), Jr, GRABER (A.L.), KUZUYA (T.), WILLIAMS (R.H.
The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man
J. Clin. Invest. 45, 228, 1966

84. PORTE (D.)
A receptor mechanism for the inhibition on insulin release by epinephrine in man
J. Clin. Invest. 46, 86, 1967

85. PORTE (D.)
Beta adrenergic stimulation of insulin release in man
Diabetes 16, 150, 1967

86. RICH (C.), BIERMAN (E.L.), SCHWARTZ (I.L.)
Plasma non esterified fatty acids in hyperthyroid states
J. Clin. Invest. 38, 275, 1959

87. ROMANI (J.D.), BLUM (C.)
L'activation thyroïdienne consécutive à l'agression insulinique chez le rat
C.R. Soc. Biol. 148, 251, 1954

88. ROSE (H.G.)
Abnormal kinetics of thyroxine metabolism in diabetic patients
Diabetes II, 192, 1962

89. SAMOLS (E.), MARKS (V.)
Disappearance rate of endogene insuline in man
Lancet 2, 700, 1966

90. SANGER (B.J.), HUN (E.G.)
Glucose utilization rate in hyperthyroidism
Arch. Int. Med. 30, 397, 1922

91. SENDRAIL (M.)
Diabète et syndromes thyroïdiens
Journées annuelles de diabètologie de l'Hôtel-Dieu
PARIS, 1962, p. 113, Ed. Med. Flammarion

92. SENDRAIL (M.), BLUM (C.)
L'insuline, hormone de stimulation thyroïdienne
Données expérimentales
Sem. Hop. PARIS, 36, 2045 - 2052, 1965

93. SENDRAIL (M.), BLUM (C.)
Les corrélations entre le pancréas insulaire et la thyroïde
Journées annuelles de diabètologie

94. SENDRAIL (M.), BRU (A.), BLUM (C.)
L'insuline, hormone de stimulation thyroïdienne en Physiopathologie humaine
Ann. Endocr. 29, n° 6, 681 - 698, 1968

95. SENDRAIL (M.), GLEIZER (L.), BLUM (C.), DUCRO (H.)
Les corrélations du diabète et du myxoedème et leur interprétation actuelle
Le Diabète 16, 103, 1968

96. SILVERS (A.), SWENSON (R.S.), FARQUHAR (J.W.), REAVEN (G.M.)
Derivation of a three compartment model describing disappearance of plasma insulin I 131 in man
J. Cli. Invest. 48, 1461, 1969

97. SMITH (R.H.), WILLIAMS, ASHMAN (H.G.)
The influence of thyroxine on the enzymic activity of rat tissue
Biochem. Biophys. Acta 7, 295, 1951

98. STERN (M.P.), FARQUHAR (J.W.), SILVERS (A.), REAVEN (G.M.
Insulin delivery rate into plasma in normal and diabetic subjects
J. Clin. Invest. 47, n° 2, 1947, 1968

99. STIMMLER (L.)
Disappearance of immunoreactive insulin in normal and adult diabetic subjects
Diabetes. 16, 652, 1967

100. THOMOPOULOS (P.)
Contribution à l'étude de l'utilisation de la guanettridine dans le traitement des hyperthyroïdies
Thèse PARIS, 1968

101. TRISSOTTO (A.), FEDERSPIL (G.), SCANDELLANI (C.)
FREZZATO (S.), LAZZARIN (M.), MUGGEO (M.), TIENGO (A.)
Insulinemic response and glucose tolerance in thyrotoxicosis and in myxoedema
Diabetologia 5, n° 1, p. 56 - 57, 1969

102. WALDSTEIN (S.S.), WEST (G.H.), LEE (W.Y.), BRONDSKY (D.)
Guanettridine in hyperthyroidism
Jama 189, 609, 1964

103. WEICKHARDT (G.D.), REMOND (A.J.)
Myasthenia gravis and hyperthyroidism : report of two cases and review of the litterature
Ann. Int. Med. 52, 1246, 1960

104. WEINSTEIN (A.)
Diabetes mellitus and myxoedema
Bull. John Hopknis Hosp. 51, 27, 1932

105. WELTI (H.)
Troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans la maladie de BASEDOW
Ann. Endocr. PARIS 5, 152, 1944

106. WERTHEIM (E.), BEUTOR (V.)
Metabolic changes in the rat diaphragm during heat regulation, as a thyroxine effect
Metabolism 2, 536, 1953

107. WILLKERS (H.L.C.), KRAHL (L.P.), BUTLER (F.K.)
Diabetes in a New England town IV Twelve year progress report on the 70 diabetics found in the original Oxford Mass. Study. Jama 179, 652, 1962

108. WILLIAMS (R.H.)
Textbook of Endocrinology
Fourth Edition W.B. Saunders Company, Philadelphie, 196

109. WILLIAMS (R.F.), GLEASON (R.E.), SOELDNER (J.S.)
The half life of endogenous serum immunoreactive insulin in man
Metabolism 17, 1025, 1968

110. WOLVER (K.A.), ARKY (R.), BRAVERMAN (L.E.)
Reversal by guanettridine of glucose tolerance test in thyrotoxicosis
Lanut 1, 895, 1966

111. YALOW (R.S.), BERSON (S.A.)
Immunoessay of endogenous plasma insulin in man
J. Clin. Invest. 39, 1157, 1960

SOMMAIRE

	Page
I - THYROIDE ET GLYCO REGULATION	8
1 . LES STATISTIQUES	8
2 . LES FAITS EXPERIMENTAUX	9
3 . LES RELATIONS entre HORMONES THYROIDIENNES et METABOLISME DES GLUCIDES	11
a . Accélération de l'absorption intestinale des sucres	12
b . Action sur la glycogénolyse hépatique et musculaire	12
c . Augmentation de l'utilisation périphérique du glucose	14
d . Actions indirectes par l'intermédiaire du métabolisme des protides et des lipides	16
II - INSULINE ET THYROIDE	18
1 . L'INSULINO SECRETION	18
a . Méthodes d'étude in vitro	18
b . Méthodes d'étude in vivo	18
c . Tableaux des résultats	21
d . Commentaires sur l'insulino-secrétion	21
e . Conclusions	30
2 . DEVENIR de l'INSULINE	30
a . Méthodes d'étude	30
b . Résultats	31
c . Explications proposées	33

...

Page

III - NOTRE TRAVAIL 35

1 . LES SUJETS ETUDIES 35

a . Tableau des malades étudiés 35

b . Critères 35

2 . TECHNIQUE d'ETUDE de la DEMI-VIE d'INSULINE 35

3 . RESULTATS 37

a . Sujets normaux 37

b . Les malades étudiés 37

IV - DISCUSSION 50

1 . COMPARAISON avec les DONNEES de la LITTERATURE 50

2 . COMPARAISON avec les SUJETS NORMAUX 51

V - CONCLUSIONS 52

RESUME 53

BIBLIOGRAPHIE 54

Vu, Le Président de Thèse

Professeur J. CANIVET

Vu, Le Doyen de la Faculté
Lariboisière - St Louis

Professeur E. FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS

R. MALLET